

Aus dem Institut für
Physiologie, Physiologische Chemie und Tierernährung
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Vorstand: Univ.-Prof. Dr. rer. nat. habil. Hans-Joachim Gabius

Eingereicht über
Prof. Dr. med. vet. Dr. med. vet. habil. Herbert Kaltner

Angefertigt in Zusammenarbeit mit
Prof. Dr. med. habil. Dr. rer. nat. Dr. h. c. mult. Klaus Kayser
aus der Abteilung für Pathologie der Thoraxklinik Heidelberg-Rohrbach

Quantitative Immun- und Lektinhistochemie sowie syntaktische Strukturanalyse von Tumorzellen und Gefäßen an Bronchialkarzinomresektaten

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde

der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Jan-Dirk Baumhäkel
aus Mannheim

München 2007

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. vet. Dr. med. vet. habil. Joachim Braun

Berichterstatter: Prof. Dr. med. vet. Dr. med. vet. habil. Herbert Kaltner

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. med. vet. Dr. med. vet. habil. Rüdiger Wanke

Tag der Promotion: 8. Februar 2008

Meinen Eltern
in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| INHALTSVERZEICHNIS..... | 4 |
| ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS..... | 9 |
| 1 EINLEITUNG..... | 14 |
| 1.1 Übersicht..... | 14 |
| 1.2 Fragestellung..... | 15 |
| 1.3 Lektine..... | 16 |
| 1.3.1 Übersicht | 16 |
| 1.3.2 Glykoproteine und Protein-Kohlenhydrat-Interaktionen..... | 17 |
| 1.3.2.1 Pflanzliche Lektine | 20 |
| 1.3.2.2 Tierische Lektine | 21 |
| 1.3.3 Galektine | 27 |
| 1.3.3.1 Galektin-1 (g1b, g1ak)..... | 29 |
| 1.3.3.2 Galektin-3 (g3b, g3ak)..... | 30 |
| 1.3.3.3 Hühnerleber-Galektin (cg16) | 32 |
| 1.3.3.4 Heparinbindendes Lektin (hbl)..... | 33 |
| 1.3.3.5 Hyaluronsäure (hmk, hok) | 33 |
| 1.4 Mechanismen der Tumormetastasierung und Angiogenese..... | 34 |
| 1.4.1 Metastasierung..... | 34 |
| 1.4.2 Angiogenese | 35 |
| 2 THEMATISCHE EINFÜHRUNG..... | 37 |
| 2.1 Übersicht..... | 37 |
| 2.2 Epidemiologie..... | 37 |
| 2.3 Ätiologie | 38 |
| 2.4 Pathogenese | 42 |
| 2.5 Diagnostik..... | 44 |
| 2.6 Therapie | 45 |
| 2.7 Prognose..... | 46 |
| 2.7.1 Histopathologische Aspekte | 47 |
| 2.7.2 (Immun-) Histochemische Parameter..... | 48 |
| 2.8 Syntaktische Strukturanalyse | 49 |
| 2.8.1 Grundlagen der syntaktischen Strukturanalyse | 49 |
| 2.8.1.1 Strukturen 1. Ordnung | 50 |
| 2.8.1.2 Strukturen 2. Ordnung | 50 |
| 2.8.1.3 Strukturen 3. Ordnung | 50 |
| 2.8.2 Berechnung der MST-Entropie und des Entropieflusses..... | 52 |
| 2.8.3 Minimum Spanning Tree..... | 53 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| 2.8.4 | Forschungsstand MST | 55 |
| 3 | MATERIAL UND METHODEN..... | 57 |
| 3.1 | Patienten | 57 |
| 3.2 | Histologisches Material | 57 |
| 3.3 | Klinische Patientendaten..... | 57 |
| 3.3.1 | Alter und Geschlecht | 58 |
| 3.3.2 | Tumorklassifikation | 58 |
| 3.3.3 | Tumorklassifikation | 58 |
| 3.3.4 | Resektat- und Tumorklassifikation | 58 |
| 3.4 | Tumorklassifikation und Pathoanatomie..... | 59 |
| 3.4.1 | Differenzierte Karzinome | 59 |
| 3.4.2 | Undifferenzierte Karzinome | 60 |
| 3.4.3 | Stadieneinteilung des kleinzelligen Bronchialkarzinoms..... | 60 |
| 3.4.4 | TNM-Staging und R-Klassifikation | 60 |
| 3.5 | Vaskularisation..... | 62 |
| 3.5.1 | Darstellung der Blutgefäße..... | 62 |
| 3.6 | Lymphknotenstationen | 63 |
| 3.7 | Überlebenszeit..... | 63 |
| 3.8 | Immun- und lektinhistochemische Nachweise | 64 |
| 3.8.1 | Verwendete Lösungen..... | 64 |
| 3.8.2 | Nachweisverfahren..... | 64 |
| 3.8.3 | Von-Willebrand-Faktor (<i>factor VIII-related antigen</i> , FVIII RAG) zur Darstellung der Blutgefäße..... | 67 |
| 3.8.4 | Hardware und Software | 68 |
| 3.8.5 | Verfahren der zytophotometrischen Messung | 68 |
| 3.9 | Statistische Auswertungen | 70 |
| 3.9.1 | Überlebenszeitanalyse | 71 |
| 4 | ERGEBNISSE..... | 72 |
| 4.1 | Klinische Patientendaten..... | 72 |
| 4.1.1 | Geschlecht und Alter | 72 |
| 4.1.2 | Tumorklassifikation | 74 |
| 4.1.3 | Tumorklassifikation | 75 |
| 4.1.4 | Tumor- und Resektatvolumen | 77 |
| 4.1.5 | pTN-Stadium | 78 |
| 4.2 | Immun- und lektinhistochemische Untersuchungen | 81 |
| 4.2.1 | Immun- und lektinhistochemische Befunde | 81 |
| 4.2.1.1 | Immun- und lektinhistochemische Befunde basierend auf den pT-Stadien | 84 |
| 4.2.1.1.1 | Galektin-1-Bindung (g1b) und Galektin-1-Expression (g1ak) | 84 |
| 4.2.1.1.2 | Galektin-3-Bindung (g3b) und Galektin-3-Expression (g3ak) | 85 |

| | | |
|------------|---|------------|
| 4.2.1.1.3 | CG-16-Bindung | 86 |
| 4.2.1.1.4 | Expression des heparinbindenden Lektins (hbl)..... | 87 |
| 4.2.1.1.5 | Bindung von Hyaluronsäure ohne (hok) und mit Kalzium (hmk) | 88 |
| 4.2.1.2 | Immun- und lektinhistochemische Befunde basierend auf den pN-Stadien..... | 89 |
| 4.2.1.2.1 | Galektin-1-Bindung (g1b) und Galektin-1-Expression (g1ak)..... | 89 |
| 4.2.1.2.2 | Galektin-3-Bindung (g3b) und Galektin-3-Expression (g3ak)..... | 91 |
| 4.2.1.2.3 | Galektin-3-Expression (g3ak)..... | 91 |
| 4.2.1.2.4 | CG-16-Bindung | 92 |
| 4.2.1.2.5 | Expression des heparinbindenden Lektins (hbl)..... | 92 |
| 4.2.1.2.6 | Bindung von Hyaluronsäure ohne (hok) und mit Kalzium (hmk) | 93 |
| 4.2.1.3 | Korrelation der Marker..... | 94 |
| 4.2.2 | Syntaktische Strukturanalyse und Färbeintensität..... | 95 |
| 4.2.2.1 | Galektin-1-Bindung (g1b) | 96 |
| 4.2.2.2 | Galektin-1-Expression (g1ak) | 96 |
| 4.2.2.3 | Galektin-3-Bindung (g3b) | 97 |
| 4.2.2.4 | Galektin-3-Expression (g3ak) | 99 |
| 4.2.2.5 | CG-16-Bindung (cg16) | 100 |
| 4.2.2.6 | Expression des heparinbindenden Lektins (hbl)..... | 102 |
| 4.2.2.7 | Bindung von Hyaluronsäure ohne Kalzium (hok) | 103 |
| 4.2.2.8 | Bindung von Hyaluronsäure mit Kalzium (hmk)..... | 104 |
| 4.2.3 | Ergebnisse der strukturanalytischen Parameter zur Vaskularisation..... | 105 |
| 4.2.3.1 | Morphometrische Ergebnisse basierend auf den pN-Stadien..... | 107 |
| 4.2.3.2 | Morphometrische Ergebnisse basierend auf den pT-Stadien | 108 |
| 4.2.3.3 | Morphometrische Ergebnisse basierend auf dem Zelltyp..... | 108 |
| 4.2.3.4 | Morphometrische Ergebnisse basierend auf dem jeweils untersuchten Marker | 108 |
| 4.2.3.5 | Ergebnisse der syntaktischen Strukturanalyse basierend auf dem jeweils angewandten Marker | 112 |
| 4.2.3.6 | Ergebnisse der syntaktischen Strukturanalyse basierend auf den pT-Stadien | 113 |
| 4.2.3.7 | Ergebnisse der syntaktischen Strukturanalyse basierend auf den pN-Stadien..... | 113 |
| 4.2.3.8 | Ergebnisse der syntaktischen Strukturanalyse basierend auf dem Zelltyp..... | 113 |
| 4.3 | Überlebensraten der untersuchten Patienten..... | 113 |
| 4.3.1 | Selektion nach signifikanten Daten | 114 |
| 4.3.1.1 | Überlebensrate in Abhängigkeit nach der Landeszugehörigkeit, dem Alter, dem Tumolvolumen und der Tumorage..... | 114 |
| 4.3.1.2 | Überlebensrate in Abhängigkeit vom Geschlecht..... | 114 |
| 4.3.1.3 | Überlebensrate in Abhängigkeit vom Tumolvolumen | 114 |
| 4.3.1.4 | Überlebensrate in Abhängigkeit vom Tumorzelltyp..... | 114 |
| 4.3.1.5 | Überlebenszeit in Abhängigkeit von den pT-Stadien | 115 |
| 4.3.2 | Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Lymphknotenbefall..... | 116 |

| | | |
|------------|---|------------|
| 4.3.2.1 | Überlebenszeit in Abhängigkeit von den pN-Stadien..... | 116 |
| 4.3.2.2 | Überlebenszeit in Bezug auf die Lymphknoten | 117 |
| 4.3.2.3 | Bronchiale/lobäre Lymphknoten | 118 |
| 4.3.2.4 | Interlobäre Lymphknoten..... | 118 |
| 4.3.2.5 | Lymphknoten des Hauptbronchus (Hiluslymphknoten) | 118 |
| 4.3.2.6 | Tracheobronchiale Lymphknoten | 119 |
| 4.3.2.7 | Lymphknoten der Bifurkation..... | 119 |
| 4.3.2.8 | Paratracheale Lymphknoten..... | 120 |
| 4.3.2.9 | Subaortale Lymphknoten..... | 120 |
| 4.3.2.10 | Lymphknoten des Ligamentum pulmonale | 120 |
| 4.3.2.11 | Paraoesophageale Lymphknoten..... | 121 |
| 4.3.3 | Überlebenszeit in Abhängigkeit von der immun- und lektinhistochemischen Nachweisreaktion | 125 |
| 4.3.3.1 | Galektin-1-Expression (g1ak) | 126 |
| 4.3.3.2 | Galektin-3-Bindung (g3b) | 126 |
| 4.3.4 | Überlebenszeit nach signifikanten zytophotometrischen Messdaten | 126 |
| 4.3.4.1 | Relativer Flächenanteil aller Tumorzellen (g3b) | 127 |
| 4.3.4.2 | Relativer Flächenanteil nicht gefärbter Tumorzellen (g3ak) | 127 |
| 4.3.4.3 | Mittlere Anzahl von Tumorzellen pro Cluster (g3b)..... | 127 |
| 4.3.4.4 | Anzahl nicht gefärbter Tumorzellen pro Cluster (g3ak) | 128 |
| 4.3.4.5 | Mittlerer Abstand benachbarter Tumorzellen (cg16)..... | 128 |
| 4.3.4.6 | Mittlerer Abstand von Tumorzelle zu Lymphozyt (cg16) | 128 |
| 4.3.4.7 | Mittlerer Radius der Cluster intensiv gefärbter Tumorzellen (hmk)..... | 129 |
| 4.3.4.8 | Quotient aus mittlerer Tumorzellzahl und mittlerem Radius der Tumorzellcluster (hbl) | 129 |
| 4.3.4.9 | Entropie (g3ak)..... | 129 |
| 4.3.4.10 | Weitere zytophotometrische Messdaten..... | 130 |
| 4.4 | Multivariate Analyse..... | 130 |
| 5 | DISKUSSION | 132 |
| 5.1 | Klinische Patientendaten..... | 132 |
| 5.1.1 | Geschlecht und Alter | 132 |
| 5.1.2 | Tumorzelltyp | 133 |
| 5.1.3 | Tumorlokalisation | 135 |
| 5.1.4 | Tumor und Resektatvolumen..... | 136 |
| 5.2 | pT- und pN-Stadien | 137 |
| 5.2.1 | pT-Stadien | 137 |
| 5.2.2 | pN-Stadien..... | 138 |
| 5.3 | Immun- und lektinhistochemische Untersuchungen in Abhängigkeit der Zelltypen von den jeweiligen pTN-Stadien..... | 141 |
| 5.4 | Bildzytophotometrische Messungen | 144 |
| 5.4.1 | Zytophotometrische Parameter in Relation zum Lymphknotenbefall..... | 144 |
| 5.4.1.1 | Relativer Flächenanteil der Tumorzellen | 144 |

| | | |
|------------|---|------------|
| 5.4.1.2 | Zellzahl pro Tumorzellcluster in Relation zum Lymphknotenbefall | 145 |
| 5.4.1.3 | Zellabstände in Relation zum Lymphknotenbefall | 145 |
| 5.4.1.4 | Clusterradien in Relation zum Lymphknotenbefall..... | 146 |
| 5.4.1.5 | Quotient aus Tumorzellzahl und Clusterradius in Relation zum Lymphknotenbefall | 147 |
| 5.4.1.6 | Entropie in Relation zum Lymphknotenbefall | 147 |
| 5.4.2 | Vaskuläre Strukturparameter | 148 |
| 5.5 | Diskussion der Überlebensraten | 154 |
| 5.5.1 | Geschlecht, Alter und Herkunftsland | 155 |
| 5.5.2 | Tumorzelltyp | 156 |
| 5.5.3 | Tumorzellvolumen, pT- und pN-Stadien..... | 158 |
| 5.5.4 | Lymphknotenbefall | 161 |
| 5.5.5 | Immun- und lektinhistochemische Nachweisreaktionen | 161 |
| 5.5.5.1 | Galektin-1 | 161 |
| 5.5.5.2 | Galektin-3 | 162 |
| 5.5.6 | Zytophotometrische Messdaten | 163 |
| 5.5.6.1 | Relativer Flächenanteil der Tumorzellen | 163 |
| 5.5.6.2 | Zellabstände..... | 163 |
| 5.5.6.3 | Tumorzellzahl pro Cluster..... | 164 |
| 5.5.6.4 | Clusterradien | 164 |
| 5.5.6.5 | Quotient aus Tumorzellzahl und Clusterradius | 165 |
| 5.5.6.6 | Entropie | 165 |
| 5.6 | Diskussion der multivariaten Analyse..... | 166 |
| 5.7 | Schlussfolgerungen..... | 170 |
| 6 | ZUSAMMENFASSUNG | 172 |
| 6.1 | Summary | 174 |
| 7 | VERZEICHNISSE | 175 |
| 7.1 | Literaturverzeichnis | 175 |
| 7.2 | Abbildungsverzeichnis | 193 |
| 7.3 | Tabellenverzeichnis | 195 |
| 7.4 | Diagrammverzeichnis | 198 |
| 8 | ANHANG..... | 202 |
| 8.1 | Tabellen..... | 202 |
| 8.2 | Überlebensdiagramme..... | 238 |
| 9 | DANKSAGUNG | 294 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|------------|--|
| AK | Antikörper |
| AP | alkalische Phosphatase |
| Aqua dest. | <i>aqua destillata</i> |
| bFGF | <i>basic fibroblast growth factor</i> |
| BT-549 | humane Mammaduktalkarzinomzelllinie |
| CBP | <i>carbohydrate-binding protein</i> |
| CCR | <i>cell number/cluster radius ratio</i> (Quotient aus mittlerer Tumorzellzahl pro Cluster und mittlerem Clusterradius) |
| CCRF-CEM | <i>human T cell lymphoblast-like cell line</i> |
| CD | <i>cluster of differentiation</i> |
| CD-MPR | <i>cation-dependent mannose 6-phosphate receptor</i> |
| c-erbB2 | <i>v-erb-b2 erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 2, neuro/glioblastoma derived oncogene homolog (avian)</i> |
| cg16 | Nachweis der Bindung von <i>chicken galectin-16</i> (CG-16) |
| c-myc | <i>v-myc myelocytomatosis viral oncogene homolog (avian)</i> |
| ConA | Convanavalin A (<i>Canavalia ensiformis</i>) |
| CRD | <i>carbohydrate recognition domain</i> |
| CRP | C-reaktives Protein |
| DC-SIGN | <i>dendritic cell-specific ICAM-grabbing non-integrin</i> |
| DNA | <i>deoxyribonucleid acid</i> |
| DOCA | <i>deoxycholic acid</i> |
| E(MST) | strukturelle Entropie |
| EF(MST) | struktureller Entropiefluss |
| ER | endoplasmatisches Retikulum |
| FGF | <i>fibroblast growth factor</i> |
| FVIII RAG | <i>factor VIII-related antigen</i> (von-Willebrand-Faktor) |
| g1ak | Galektin-1-Antikörper zum Nachweis der Expression von Galektin-1 |
| g1b | biotinyliertes Galektin-1 zum Nachweis der Bindung von Galektin-1 |
| G2-Phase | prämitotische Phase, Postsynthesephase des Zellzyklus (<i>gap</i>) |
| g3ak | Galektin-3-Antikörper zum Nachweis der Expression von Galektin-3 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|----------------------|---|
| g3b | biotinyliertes Galektin-3 zum Nachweis der Bindung von Galektin-3 |
| H9 | humane T-Zelllinie |
| hbl | Nachweis der Expression von heparinbindendem Lektin |
| hmk | Nachweis der Bindung von Hyaluronsäure mit Kalzium |
| hok | Nachweis der Bindung von Hyaluronsäure ohne Kalzium |
| HSI | <i>hue-saturation-intensity</i> (Farbton-Sättigungs-Intensität) |
| IGF-II/MPR | <i>insulin-like growth factor II/mannose 6-phosphate receptor</i> |
| IL-2 | Interleukin-2 |
| IOD | <i>integrated optical density</i> |
| J82 | humane Blasenkarzinomzelllinie |
| kDa | Kilodalton |
| K _D -Wert | Dissoziationskonstante |
| K-ras | <i>v-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog</i> |
| LK | Lymphknoten |
| LP07 | Adenokarzinomzelllinie der murinen Lunge |
| M | molar |
| M6P | Mannose-6-Phosphat |
| Max. | Maximum |
| MCF-7 | humane Adenokarzinomzelllinie der Mamma |
| MIF | <i>macrophage migration inhibitory factor</i> |
| Min. | Minimum |
| ML | (Lungen-)Mittellappen |
| MOLT-4 | humane T-lymphoblastoide Zelllinie |
| MST | <i>minimum spanning tree</i> |
| n | Anzahl |
| n. s. | nicht signifikant |
| NaCl | Natriumchlorid |
| N-CAM | <i>neuron cell adhesion molecule</i> |
| Ng-CAM | <i>neuron glia cell adhesion molecule</i> |
| NIH-3T3 | Mäuseembryofibroblastenzelllinie |
| NSCLC | <i>non-small cell lung cancer</i> |
| OL | (Lungen-)Oberlappen |
| p(-Wert) | <i>probability value</i> , Irrtumswahrscheinlichkeit |
| p53 | Tumorsuppressorprotein |
| PAS | <i>periodic acid schiff</i> |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------------|--|
| PBS | <i>phosphate-buffered saline</i> |
| pH | <i>pondus hydrogenii</i> |
| PNA | <i>peanut agglutinin (Arachis hypogaea)</i> |
| RCA | <i>ricinus communis agglutinin (Ricinus communis)</i> |
| RGB | Rot-Grün-Blau |
| RHAMM | <i>receptor for hyaluronan-mediated motility</i> |
| s | Standardabweichung |
| SAA | Serum Amyloid A |
| SAP | Serum Amyloid P |
| SAR | <i>sarcolectin</i> |
| SBA | <i>soybean agglutinin (Glycine max)</i> |
| SCLC | <i>small cell lung cancer</i> |
| SKW6.4 | humane B-lymphoblastoide, Epstein-Barr-Virus-transformierte Zelllinie |
| Smad | Vertebratenhomolog der Proteine Sma (<i>small body size; Caenorhabditis elegans</i>) und Mad (<i>mothers against decapentaplegic; Drosophila melanogaster</i>) |
| S-Phase | Synthesephase des Zellzyklus |
| SSA | syntaktische Strukturanalyse |
| Sv | Oberflächenfraktion der Blutgefäße |
| TBS | <i>tris-buffered saline</i> |
| TGF-β1 | <i>transforming growth factor-beta1</i> |
| TNF | <i>tumor necrosis factor</i> |
| TRAIL | <i>TNF-related apoptosis-inducing ligand</i> |
| TTF-1 | <i>thyroid transcription factor-1</i> |
| TZ | Tumorzelle(n) |
| UICC | <i>Union Internationale Contre le Cancer</i> |
| UL | (Lungen-)Unterlappen |
| ÜL | Überleben(zeit) |
| VEGF | <i>vascular endothelial growth factor</i> |
| VRe | Resektatvolumen |
| VTu | Tumorvolumen |
| Vv | Volumenfraktion der Blutgefäße |
| WGA | <i>wheat germ agglutinin (Triticum vulgare)</i> |
| \tilde{x} | Median |
| \bar{x} | arithmetisches Mittel |

Tabelle 1: Erläuterung der verwendeten Abkürzungen für die untersuchten Lymphknoten*

| | |
|------------|---|
| 1r | rechte hochmediastinale Lymphknoten |
| 1l | linke hochmediastinale Lymphknoten |
| 2r | rechte paratracheale Lymphknoten |
| 2l | linke paratracheale Lymphknoten |
| 3r | rechte praetracheale Lymphknoten |
| 3l | linke praetracheale Lymphknoten |
| 4r | rechte tracheobronchiale Lymphknoten |
| 4l | linke tracheobronchiale Lymphknoten |
| 5r | rechte subaortale Lymphknoten |
| 5l | linke subaortale Lymphknoten |
| 6r | rechte praeaortale Lymphknoten (aszendierende Aorta) |
| 6l | linke praeaortale Lymphknoten (aszendierende Aorta) |
| 7r | rechte subcarinäre Lymphknoten (Lymphknoten der Bifurkation rechts) |
| 7l | linke subcarinäre Lymphknoten (Lymphknoten der Bifurkation links) |
| 8r | rechte paraoesophageale Lymphknoten |
| 8l | linke paraoesophageale Lymphknoten |
| 9r | Lymphknoten des rechten Ligamentum pulmonale |
| 9l | Lymphknoten des linken Ligamentum pulmonale |
| 10r | rechte Hiluslymphknoten (Lymphknoten des rechten Hauptbronchus) |
| 10l | linke Hiluslymphknoten (Lymphknoten des linken Hauptbronchus) |
| 11r | rechte interlobäre Lymphknoten |
| 11l | linke interlobäre Lymphknoten |
| 12r | rechts lobär, Lymphknoten des rechten Ober-, Mittel- und Unterlappens |
| 12l | links lobär, Lymphknoten des linken Ober-, Mittel- und Unterlappens |
| 13r | rechte segmentale Lymphknoten |
| 13l | linke segmentale Lymphknoten |
| 14r | rechte subsegmentale Lymphknoten |
| 14l | linke subsegmentale Lymphknoten |

*Lymphkotendokumentation nach Naruke ¹⁸¹ aus Schildberg, F. W.; Dienemann, H.; Hoffmann, H., "Lymphadenektomie beim Bronchialkarzinom: Fakten und Fiktion" *Zentralbl Chir* 1996, 121: 96–101.

Tabelle 2: Erläuterung der verwendeten Abkürzungen für die berechneten Parameter der Strukturanalyse und der Immun- und Lektinhistochemie*

| | |
|-------------|--|
| PAT | relativer Flächenanteil aller Tumorzellen in Prozent |
| PNT | prozentualer Anteil nicht gefärbter Tumorzellen |
| PMT | prozentualer Anteil der Tumorzellen mittlerer Färbeintensität |
| PIT | prozentualer Anteil der Tumorzellen intensiver Färbeintensität |
| DATZ | mittlerer Abstand benachbarter Tumorzellen in μm |
| DNTZ | mittlerer Abstand nicht gefärbter Tumorzellen in μm |
| DMTZ | mittlerer Abstand von Tumorzellen mittlerer Färbeintensität in μm |
| DITZ | mittlerer Abstand intensiv gefärbter Tumorzellen in μm |
| DATL | mittlerer Abstand von Tumorzellen zu Lymphozyten in μm |
| DNTL | mittlerer Abstand nicht gefärbter Tumorzellen zu Lymphozyten in μm |
| DMTL | mittlerer Abstand von Tumorzellen mittlerer Färbeintensität zu Lymphozyten in μm |
| DITL | mittlerer Abstand von Tumorzellen intensiver Färbeintensität zu Lymphozyten in μm |
| NAC | mittlere Anzahl von Tumorzellen pro Cluster aller Tumorzellen |
| RAC | mittlerer Radius der errechneten Cluster aller Tumorzellen |
| NNC | mittlere Anzahl nicht gefärbter Tumorzellen pro Cluster |
| RNC | mittlerer Radius der errechneten Cluster nicht gefärbter Tumorzellen |
| NMC | mittlere Anzahl von Tumorzellen mittlerer Färbeintensität pro Cluster |
| RMC | mittlerer Radius der errechneten Cluster von Tumorzellen mittlerer Färbeintensität in μm |
| NIC | mittlere Anzahl von Tumorzellen intensiver Färbeintensität pro Cluster |
| RIC | mittlerer Radius der errechneten Cluster von Tumorzellen intensiver Färbeintensität in μm |
| QAC | Quotient aus der Anzahl von Tumorzellen pro Cluster und dem Radius des Clusters |
| QNC | Quotient aus der Anzahl von nicht gefärbten Tumorzellen pro Cluster und dem Radius des Clusters |
| QMC | Quotient aus der Anzahl von mäßig gefärbten Tumorzellen pro Cluster und dem Radius des Clusters |
| QIC | Quotient aus der Anzahl von intensiv gefärbten Tumorzellen pro Cluster und dem Radius des Clusters |

*Hierbei unterscheidet das Zytoplasmamessprogramm bei den untersuchten Zellen zwischen intensiver (starker) und nicht intensiver (mittlerer) Nachweisreaktion.

1 Einleitung

1.1 Übersicht

Krebserkrankungen der Lunge sind ein bedeutendes Problem. Das Bronchialkarzinom ist weltweit der häufigste bösartige Tumor des Mannes. Für beide Geschlechter liegt die geschätzte Inzidenz der Erkrankung in den Vereinigten Staaten von Amerika für das Jahr 2007 mit jeweils 15% an zweiter Stelle der prognostizierten 1,4 Millionen neuen Fälle von Krebserkrankungen. Die jeweils höchste geschätzte Mortalitätsrate innerhalb der krebsbedingten Todesfälle wird für Krebserkrankungen der Lunge und der Bronchien bei den Männern mit 31% und bei den Frauen mit 26% angegeben ²³⁸. Bei den 20 häufigsten Krebstodesursachen in Deutschland des Jahres 2005 lag die Mortalitätsrate für das Bronchialkarzinom bei den Männern an erster (26,0%) und bei den Frauen an zweiter Stelle (13,7%) ¹⁸. Trotz medizinischer Fortschritte ist die Überlebenszeit der Patienten nach wie vor gering. Neben dem Tumorzelltyp und der Tumorausdehnung ist die Prognose auch vom angewandten Therapieverfahren abhängig. Um eine auf den individuellen Patienten zugeschnittene Therapieplanung zu ermöglichen, ist eine frühzeitige Feststellung zusätzlicher Prognosefaktoren wichtig ^{36,259}.

Für das Bronchialkarzinom sind zurzeit mehrere prognoserelevante Faktoren, wie z. B. bestimmte tumorspezifische Marker und immunhistochemische Parameter bekannt. Mit guten Ergebnissen wird zunehmend die Bildzytophotometrie begleitend zur Durchflusszytophotometrie, welche bereits in der Immunologie als wertvolles diagnostisches Verfahren etabliert ist, eingesetzt.

Dazu werden seit Jahren verstärkt so genannte immun- und lektinhistochemische Verfahren bei verschiedenen Tumorerkrankungen verwendet. Unter immunhistochemischen Verfahren versteht man Techniken, welche die Expression der zu untersuchenden Marker (z. B. Lektine) von Zellen und Geweben durch spezifische Antikörper nachweisen. Mithilfe lektinhistochemischer Verfahren lassen sich Bindungsstellen von kohlenhydratbindenden Proteinen auf Zelloberflächen darstellen. Auf diese Weise lassen sich die biologischen Eigenschaften des Tumors gut widerspiegeln. Für die heterogene Gruppe der Bronchialkarzinome soll in der vorliegenden Studie versucht werden, neben Histologie und TNM-Stadium mithilfe der Bildzytophotometrie prognoserelevante Zellparameter zu finden. Diese ermöglichen eine weitere

Spezifizierung des Tumortyps und könnten dazu beitragen, die Behandlung der Patienten zu verbessern.

Aufgrund dieser Zielsetzung wurde ein spezielles, mit einer syntaktischen Strukturanalyse der Gewebetexturen kombiniertes, bildzytometrisches Verfahren zur Bestimmung der Zell- und Gefäßparameter an immunhistochemisch gefärbten Tumorschnittpräparaten angewandt.

Im Vordergrund stand die Erfassung von syntaktischen Strukturparametern, *minimum spanning tree* (MST), MST-Entropie, der minimale Abstand von Tumorzelle zu Tumorzelle bzw. Tumorzelle zu Lymphozyt. Darüber hinaus wurden die Vaskularisation der jeweiligen Tumorschnittpräparate anhand der zugehörigen Gefäßparameter sowie das Metastasierungsverhalten von Tumorzellen in die Lymphknotenstationen untersucht. Die Ergebnisse wurden mit der Überlebenszeit der Patienten in Beziehung gebracht.

1.2 Fragestellung

Die vorgelegte Arbeit verfolgt das Ziel zu überprüfen, inwieweit die ermittelten Struktur- und Gefäßindizes in Relation zur Überlebenszeit, zu den Befunddaten des Nodalstadiums sowie den sich ergebenden individuellen Prognosefaktoren gebracht werden können und dies insbesondere unter Berücksichtigung folgender Fragestellungen:

1. Ist die Expression von Galektin-1, Galektin-3 und heparinbindendem Lektin sowie der Nachweis der Bindungsstellen von Galektin-1, Galektin-3, CG-16 und Hyaluronsäure im Tumorgewebe von Patienten mit primärem Bronchialkarzinom von prognostischer Bedeutung?
2. Sind strukturanalytische Parameter, die mithilfe der in der ersten Fragestellung gelisteten Experimente an primären Bronchialkarzinomen ausgewertet werden, als relevant für die Prognose der Patienten anzusehen?
3. Welche Bedeutung haben prognoserelevante Prädiktoren, die sich mithilfe der multivariaten Analyse klinischer und strukturanalytischer Daten von Tumorgeweben und -gefäßen sowie des Nodalstadiums berechnen lassen?

1.3 Lektine

1.3.1 Übersicht

Als Lektine werden zuckerbindende Proteine bezeichnet, welche die Eigenschaft besitzen, Zellen zu agglutinieren und/oder Glykokonjugate (Moleküle mit einem Kohlenhydratanteil, wie z. B. Polysaccharide, Glykoproteine, Glykolipide u. a.) zu präzipitieren. Sie sind Glykoproteine, die spezifisch an Zuckerresten von Zellwänden oder Zellmembranen gebunden werden. Diese Reaktion verändert die Physiologie der Zellmembran und wirkt sich damit auf unterschiedliche Stoffwechselvorgänge aus. Ursprünglich wurden sie nur aus Pflanzenextrakten isoliert und zur Agglutination von Blutzellen (Erythrozyten) eingesetzt. Daher sprach man zunächst von Phytohämagglutininen. Erst später stellte sich heraus, dass sie auch aus tierischen Zellen und Geweben zu gewinnen sind und in ihrer Gesamtheit keineswegs alle an Erythrozyten binden^{31,32,67}. Boyd und Slaughter führten daher 1954 den Begriff Lektin (lat.: *legere* = auswählen) ein³².

Lektine sind Eiweiße (Proteide u. Proteine), die einen Kohlenhydratanteil kovalent gebunden enthalten können (Glykoproteine) – meist ein verzweigtes Heterooligosaccharid oder Heteropolysaccharid, am häufigsten aus Glukose, *N*-Acetyl-hexosamin, Galaktose, Mannose, Fucose und Sialinsäure (s. Neuraminsäure). Zu den Glykoproteinen zählen u. a. zahlreiche Serumproteine (z. B. Alpha-1-Antitrypsin, Coeruloplasmin, Gammaglobuline, Haptoglobin), Hormone, Membranproteine (z. B. Blutgruppensubstanzen) und Kollagen^{67,206}. Da Lektine mindestens zwei Zuckerbindungsstellen besitzen, ist ihr Agglutinations-/Präzipitationsvermögen erklärbar. Sie bestehen meistens aus zwei, vier oder mehr größtenteils gleichartigen Untereinheiten, wobei Ihre Spezifität durch jenes Mono- oder Oligosaccharid definiert wird, welches das Agglutinationsvermögen kompetitiv inhibiert²²⁸. Aufgrund der Erkenntnis, dass die Affinität eines Lektins zu Zellen oder Makromolekülen (Liganden) gegenüber einzelnen Zuckern deutlich höher ist, zog man den Schluss, dass bei der Bindung der Liganden neben den Kohlenhydratanteilen auch unspezifische Protein-Protein-Wechselwirkungen (schwache Bindungen) komplexstabilisierend wirksam werden²²⁸. Einige Lektine (z. B. RCA, PNA, SBA) haben eine Affinität zu β -D-Galaktosylresten, jedoch ist ihr Bindungsvermögen an bestimmte Zellen oder Glykoproteine unterschiedlich. Die sterische Anordnung der Kohlenhydrate auf der

Molekül- oder Zelloberfläche ist für die Bindung der Lektine von entscheidender Bedeutung. In komplexer Struktur sind sie Teil lektinbindender Moleküle, welche auch als Lektin-Rezeptoren bezeichnet werden. Lektine werden in den letzten Jahren in steigendem Umfang in der medizinischen Grundlagenforschung eingesetzt^{69,70,71,72,112,246}. Sie werden verwendet, um Zellen und Zellfragmente (z. B. Membrantypen) zu charakterisieren, Zellen affinitätschromatografisch zu trennen, normale Zellen von Tumorzellen zu unterscheiden und die verschiedenen Phasen des Zellzyklus darzustellen. Geeignete Sonden zur Lokalisation von Glykokonjugaten in Zellen oder auch an Zelloberflächen erhielt man durch Konjugation der Lektine an Fluorophore. In der Elektronenmikroskopie werden mit elektronendichten Substanzen (Ferredoxin, kolloidales Gold u. a.) markierte Lektine eingesetzt.

Obwohl einige der beschriebenen Eigenschaften auch auf Antikörper zutreffen, haben diese mit den Lektinen nicht viel gemeinsam²²⁸.

- Lektine sind nur gegen bestimmte Zuckermoleküle gerichtet, Antikörper hingegen können gegen jede beliebige Determinante gerichtet sein.
- Lektine gehören unterschiedlichen Proteinfamilien an. Man könnte sie daher mit Enzymen vergleichen, denen die katalytischen Eigenschaften fehlen. Antikörper hingegen sind alle nach dem gleichen Bauplan konstruiert.

1.3.2 Glykoproteine und Protein-Kohlenhydrat-Interaktionen

In gebundener Form von Glykolipiden, Glykoproteinen und Proteoglykanen kommen Kohlenhydrate auf allen Säugetierzellen und als Bestandteil der extrazellulären Matrix vor. Als Hauptkomponenten von Säugetierzellmembranen sind Glykoproteine Teile multipler Kohlenhydrat-Erkennungssysteme, deren Proteinrückgrat als Gerüst für spezifische Glykane dient. Da diese nicht nur eine lineare Struktur, wie z. B. DNA oder Polypeptidketten besitzen, sondern auch als verzweigte, veränderlich verknüpfte Strukturen vorkommen, besitzen sie weitaus vielfältigere Möglichkeiten der Informationsverarbeitung^{65,66,67,68,69,71,92}.

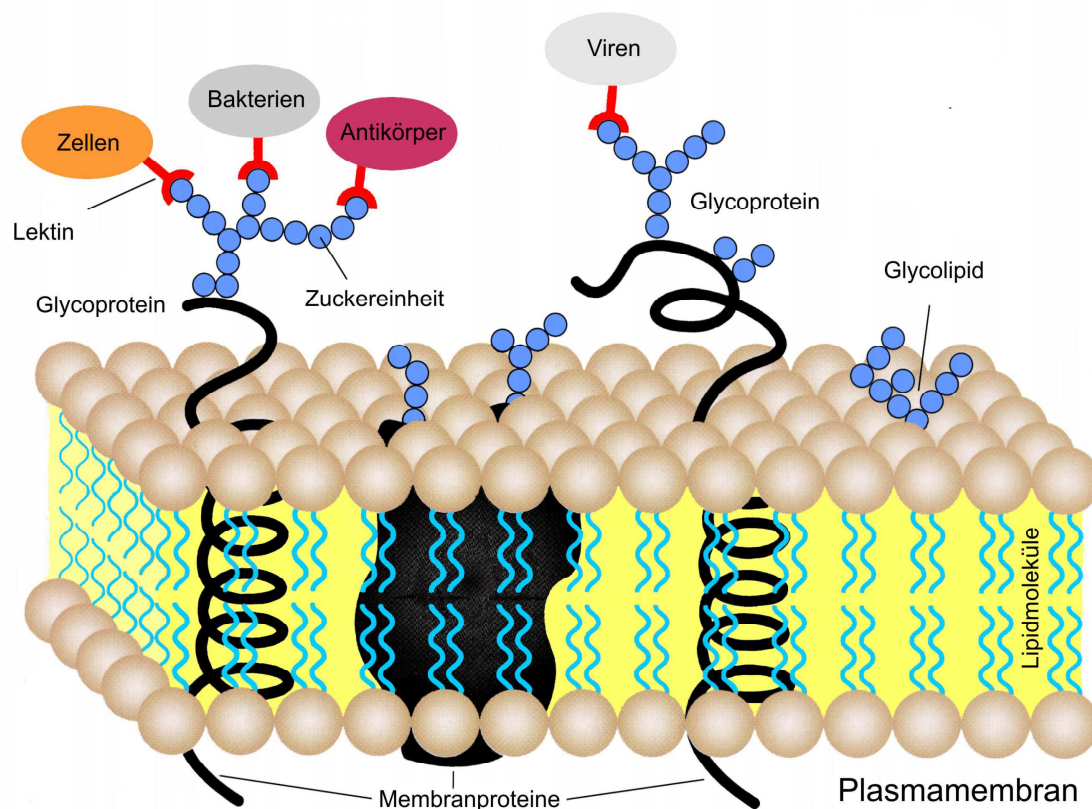


Abbildung 1: Aufbau der Zellmembran (nach Thisbe K. Lindhorst, Spektrum der Wissenschaft, März 2000) in Anlehnung an das *fluid mosaic model* nach Singer und Nicolson 1972. Die Zellmembran besteht aus einer Phospholipid-Doppelschicht mit eingebetteten Proteinen (weitere Erläuterungen siehe Text).

Sowohl Proteine als auch Lipidmoleküle tragen jeweils auf der Außenseite der Zellmembran Zuckerketten, an die sich andere Zellen und Antikörper, aber auch Bakterien oder Viren oft mithilfe von Lektinen anheften können. Man unterscheidet je nach Art der glykosidischen Bindung zwischen dem reduzierenden Ende der Kohlenhydratseitenkette und der funktionellen Gruppe der Aminosäure im Protein zwischen *N*-, *O*- und *S*-Glykoproteinen. Bei den *O*-Glykoproteinen werden die Saccharidketten über das reduzierende Ende der Hydroxylaminosäuren Serin oder Threonin (*O*-glykosidisch) gebunden. Überwiegend findet sich bei den Zuckerresten hier die *Core A*-Struktur, bei der 2-Acetamido-2-desoxy-D-galaktopyranose (*N*-Acetyl-D-galaktosamin, GalNAc) α -glykosidisch über die Hydroxylgruppe von Serin oder Threonin verbunden ist. Die *Core B*-Struktur hingegen charakterisiert eine β -glykosidische Verbindung von D-Xylose mit der Hydroxylgruppe von Serin ¹⁶⁸. Die

Core A-Struktur kommt häufiger bei den Glykoproteinen vor. Die Core B-Struktur überwiegt vergleichsweise bei den Proteoglykanen ⁵⁹. Die Substanzklasse der N-Glykoproteine zeichnet sich durch eine β -glykosidische Verknüpfung von N-Acetyl-D-glucosamin (GlcNAc) mit der Amidgruppe des Asparagins aus. Hier muss sich das Asparagin innerhalb eines definierten Aminosäurestrukturmotivs befinden (Asn-X-Thr/Asn-X-Ser, mit X = beliebige Aminosäure). Die Grundstruktur aller N-Glykane, die über eine einheitliche Core-Region mit dem Peptidrückgrat verbunden sind, ist ein Pentasaccharid und wird als Core C-Struktur bezeichnet. Sie besteht aus zwei GlcNAc-Einheiten, an die sich drei Man-Einheiten ²⁰ anschließen, und bildet somit die Verbindung zum Peptidrückgrat. An diese Gruppe können sich nun weitere Oligosaccharidmoleküle anschließen, wobei man je nach Gruppierung drei weitere Hauptgruppen unterscheidet. Diese sind der „mannosereiche Typ“, der „Hybrid-Typ“ und der „komplexe Typ“ ¹⁶⁸ (Abbildung 2).

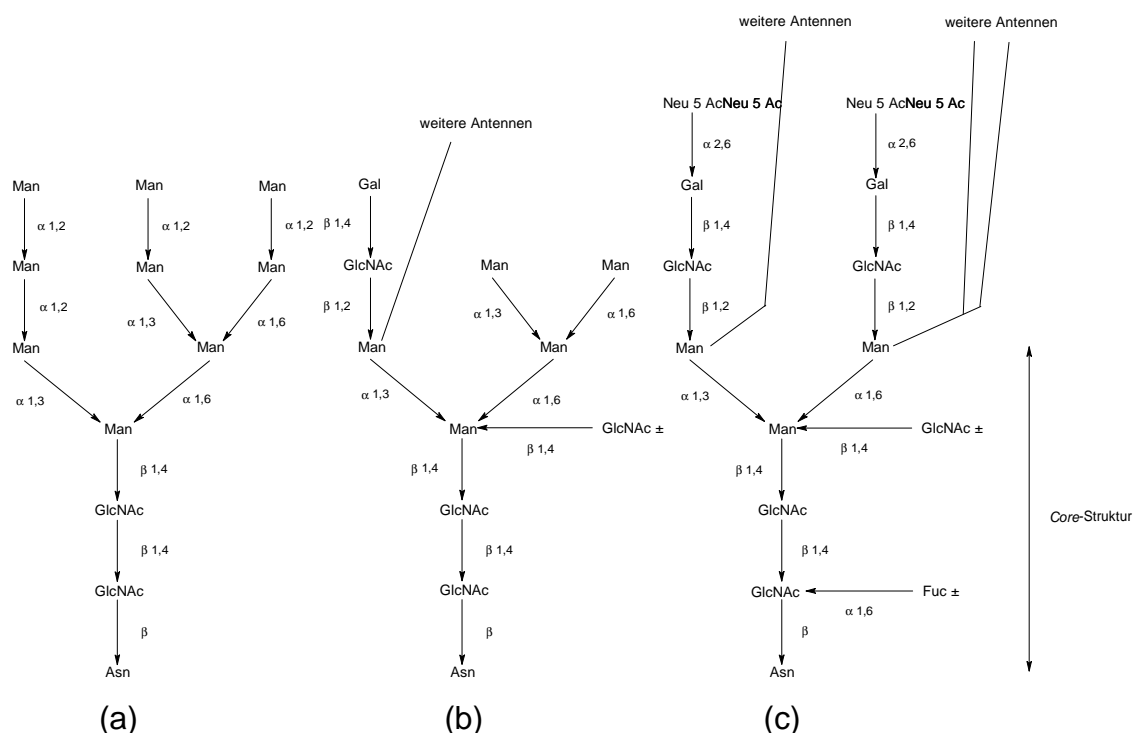


Abbildung 2: Schematische Darstellung dreier Glykanstrukturen auf N-Glykanen ¹⁶⁸

- (a) mannosereicher Typ,
- (b) Hybrid-Typ
- (c) komplexer Typ

Derartige Kohlenhydratstrukturen sind z. B. während der Angiogenese und der Tumormetastasierung aktiv. Auch treten sie bei Immunreaktionen, bei Entzündungsre-

aktionen, bei der Blutgerinnung und Wundheilung sowie vor allem bei der Embryonalentwicklung²²² in Erscheinung. Ebenso sind sie an der Differenzierung und Reifung von Zellen und Geweben beteiligt. Auf diese Weise sind solche Moleküle, die an der Zelloberfläche exprimiert werden, an vielen wichtigen Zell-Zell-Interaktionen beteiligt, indem sie je nach Entwicklungsstadium und Expressionsort unterschiedliche Funktionen besitzen⁵⁶.

Im adulten Organismus ist die Expression spezifischer Kohlenhydratstrukturen auf bestimmte Zelltypen beschränkt. Veränderungen der Zelloberflächenstrukturen, speziell der Glykoproteine, sind meist mit pathologischen Prozessen, wie z. B. Entzündungen oder malignen Transformationen verbunden^{78,95,219,222}.

1.3.2.1 Pflanzliche Lektine

Pflanzenlektine treten häufig in den Speicherorganen (z. B. in den Samenkörnern) auf. Aber auch Wurzeln, Knollen, Kolben, Rinde und Blätter dienen als Ausgangsmaterial für die Isolation von Lektinen^{69,218}. Das in der Ackerbohne (*Vicia faba*) vorkommende Favin enthält wie das ConA zwei ungleich lange Polypeptidketten (α und β). Die α -Kette ist dem Abschnitt 70–119 der ConA-Polypeptidkette homolog, die β -Kette den Abschnitten 120–237 und 1–69. Somit zeigt sich hier eine „zyklische Permutation“ der Polypeptidabschnitte⁴⁵. Es bleibt zu klären, ob die ConA-Sequenz die vergleichsweise ältere ist, und das Favin sich durch Herausnahme des Mittelstücks und einen Platzwechsel der beiden Außenstücke entwickelte, oder ob das ConA durch Fusion der zwei Polypeptidketten des Favins entstand.

Die 164 Aminosäurereste enthaltende Aminosäurekette, welche zahlreiche disulfidbrückenbildende Cysteinreste enthält, faltet sich zu einer Tertiärstruktur, bestehend aus den vier Domänen A, B, C und D. Auch befindet sich wie bei vielen Enzymen zwischen A, B und C, D eine Spalte. Im Gegensatz zu den Enzymen liegen hier die Zuckerbindungsstellen an der Molekülußenseite, was möglicherweise die nicht vorhandene katalytische Wirkung (evtl. Fehlen des aktiven Zentrums) erklären könnte.

Die Tertiärstrukturen von ConA und WGA zeigen keine Gemeinsamkeiten. Die Domänen A, B, C und D des WGA ähneln sich sehr. Somit lässt sich folgern, dass das Gen für WGA durch zwei aufeinander folgende Duplikationen eines Ursprungsgens entstanden sein könnte. Serologische Kreuzreaktionen finden sich beim WGA und einigen Lektinen von Gramineen, was möglicherweise auf eine Proteinfamilie hinwei-

sen könnte. Alle Lektine der Leguminosen sind Metalloproteine. Auch bei den Pflanzen unterscheiden sich einzelne Zelltypen, respektive ihre Entwicklungsstufen, durch ihr Kohlenhydratmuster²²⁸.

Bei den Pflanzen sind Lektine in folgende bedeutende Vorgänge involviert^{69,228}:

- Zell-Zell-Erkennung, z. B. Paarungstypen bei Algen (*Chlamydomonas*),
- Pollen-Stigma-Interaktion,
- Erkennung von Symbiosepartnern, z. B. bei der Bindung von *Rhizobium*-Arten an Wurzelhaaren der spezifischen Leguminosearten,
- Erkennung von parasitären Pilzen und nachfolgende Induktion von Abwehrmechanismen der Pflanzen.

In erheblichen Mengen sind viele der Pflanzenlektine intrazellulär lokalisiert, wobei ihre Bedeutung weitgehend unbekannt ist. Daraus schlossen Basha und Roberts (1981), dass ihre Bedeutung in der Komplexierung und Stabilisierung größerer Proteinaggregate liegt¹⁴. Der Vorteil gegenüber dem gelösten Zustand ist hier eine bessere Lagerfähigkeit^{14,228}. Wahrscheinlich bieten viele Lektine der Pflanze aufgrund ihrer toxischen Eigenschaft einen Schutz vor Fressfeinden. Beispielsweise wirkt das Lektin der Gartenbohne (*Phaseolus vulgaris*) auf den Vierfleckigen Bohnenkäfer (*Callosobruchus maculatus*) letal. In geringen Konzentrationen zeigten Lektine bei tierischen Zellen mitogene Wirkung, bei Pflanzenzellen bleibt dies zu klären²²⁸.

1.3.2.2 Tierische Lektine

Durch Bildung nichtkovalenter Komplexe binden Lektine Glykane mit unterschiedlich hoher Spezifität. Um Oligosaccharide zu binden, verfügen sie in der Tertiärstruktur über Kohlenhydrat-Erkennungsdomänen, welche als CRDs (*carbohydrate recognition domains*) bezeichnet werden. Für die gebundenen Zuckereinheiten liegen die Dissoziationskonstanten im millimolaren bis mikromolaren Bereich²⁵⁶.

Man teilt die tierischen Lektine aufgrund von Homologien in ihrer Primärstruktur in folgende Gruppen ein^{44,53,65} (Tabelle 3):

C-Typ-Lektine sind Glykoproteine, deren Ligandenbindung von divalenten Kationen abhängig ist (Kalzium). Diese lassen sich aufgrund homologer Sequenzabschnitte ihrer CRDs in weitere Gruppen unterteilen. Hierzu gehört der Asialoglykoprotein-Rezeptor, welcher als erstes Lektin in einem Säugetier nachgewiesen wurde^{7,8}. Darüber hinaus zählen zu den C-Typ-Lektinen auch die Gruppen der Selektine, der Kollektine und die Rezeptoren von Makrophagen, dendritischen Zellen und natürlichen zytotoxischen Zellen. In der frühen Phase der Entzündung bewirken Selektine den Initialkontakt zwischen Leukozyten und den Endothelzellen. Darauf

kommt es zum Rollen entlang der Endotheloberfläche und zur Migration von Immunzellen in das umliegende Gewebe^{102,269}. Selektine sind Typ I-Membranproteine und kommen als E-Selektin auf zytokinaktivierten Endothelzellen vor. Als P-Selektin, induziert nach Stimulation von Plättchen und Endothelzellen mit Gerinnungsfaktoren und Entzündungsmediatoren, kommen sie auf aktivierten Plättchen vor. L-Selektin ist beispielsweise konstitutiv auf Lymphozyten vorhanden^{23,65}.

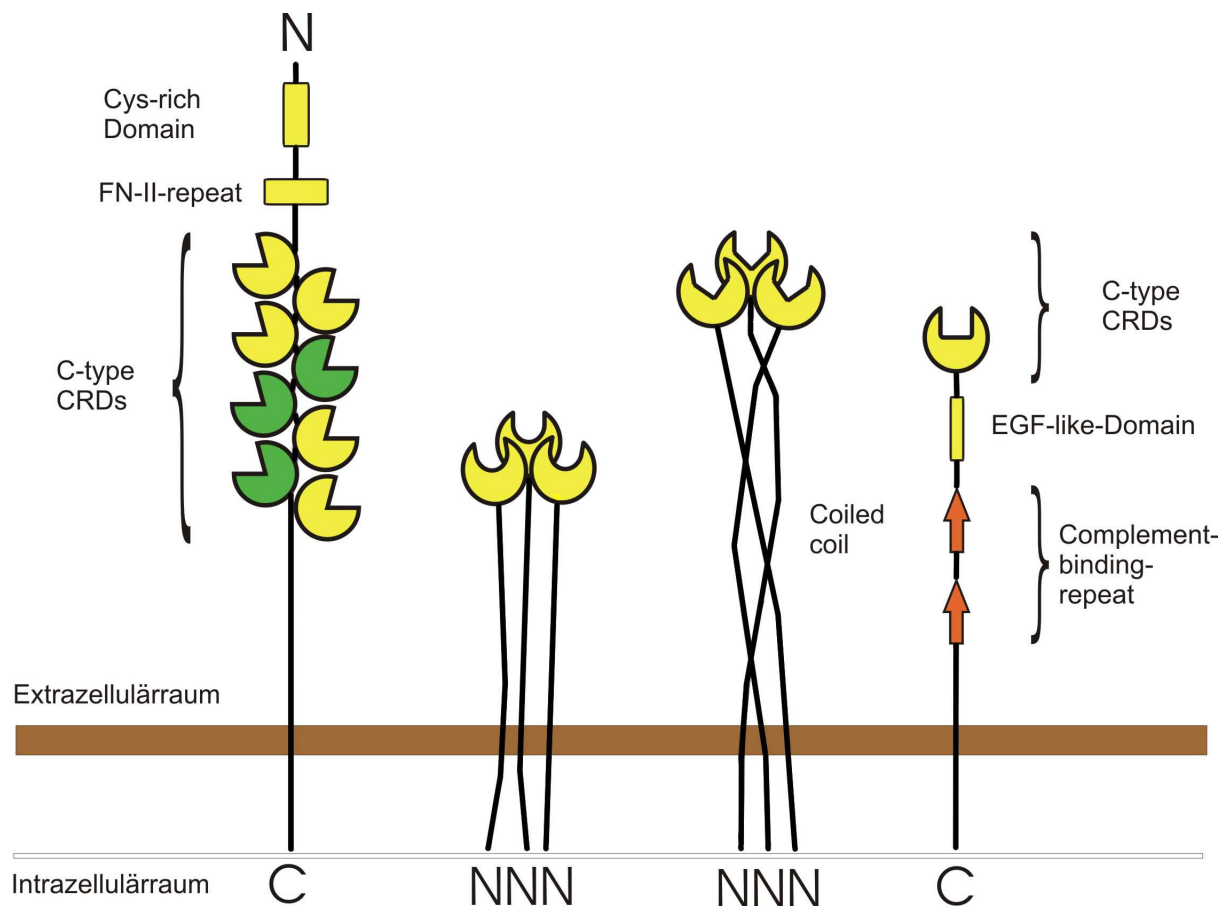


Abbildung 3: Beispiele einiger Säugetierlektine nach Drickamer und Taylor (1993). Dargestellt sind hier membrangebundene C-Typ-Säugetierlektine mit unterschiedlicher Anordnung ihrer CRDs. Von links nach rechts: Makrophagen-Mannose-Rezeptor, dann zwei Beispiele von Typ II-Endozytose-Rezeptoren (*“chicken hepatic lectin”* (CG-16) und Kupfferzellrezeptor) und L-Selektin^{53,92}.

Siglecs (I-Typ-Lektine) gehören zu einer großen Gruppe von Proteinen, deren konserviertes Strukturmotiv⁶⁵ erstmals bei den Immunglobulinen beschrieben wurde und Ähnlichkeit mit diesen hat⁶⁵. Daher ordnet man die I-Typ-Lektine der Gruppe der Zelladhäsionsmoleküle innerhalb der Immunglobulin-Superfamilie (IgSF) zu. Diese beherbergt über 100 Mitglieder, welche die unterschiedlichsten Funktionen haben können³⁵. Etwa 70–110 Aminosäuren bilden die kompakte Struktureinheit aus zwei β -Faltblattstrukturen, welche vier (fünf) und drei (vier) über Wasserstoffbrückenbindungen verbundene antiparallele Ketten (Faltblätter) enthalten und somit den konstanten (C1/C2) beziehungsweise den variablen Teil (V) bilden. Die

β -Faltblätter sind mithilfe einer Disulfidbrücke zwischen zwei konservierten Cysteinresten um einen hydrophoben Kern gefaltet^{5,267}. Zu den I-Typ-Lektinen gehören z. B. Zelladhäsionsmoleküle wie das ICAM 1-3 (*intercellular adhesion molecule*), das PECAM (*platelet/endothelial cell adhesion molecule*) ebenso wie die (membranintegralen) Oberflächenglykoproteine der Sialoadhäsinfamilie (Siglecs, *sialic acid binding Immunglobulin-like lectins*), CD22, CD33⁶⁰, Sialoadhäsine und das Myelin-assoziierte-Glykoprotein^{60,65}. Eine weitere wichtige Untergruppe sind die Zelladhäsionsmoleküle des Nervensystems, welche eine große Bedeutung für die Entstehung und die Aufrechterhaltung neuronaler Verbindungen und das Auswachsen von Neuriten haben. Zu ihnen gehören u. a. das N-CAM (*neural cell adhesion molecule*)^{9,65}, das Ng-CAM (*neuron glia cell adhesion molecule*), das P₀-Glykoprotein und das Myelin-assoziierte-Glykoprotein⁶⁵.

Galektine kommen in verschiedenen Geweben (u. a. Muskel, Lunge, Hirn) unterschiedlicher Spezies vor. Häufig sind es lösliche Proteine von 14–37 kDa^{65,69}, welche mit der Zellmembran assoziiert sind, aber auch zytosolisch oder extrazellulär vorkommen. Die Bindung erfolgt im Gegensatz zu den Lektinen des C-Typs unabhängig vom Vorhandensein divalenter Kationen. Diese Eigenschaft ist durch die Konservierung einer Reihe von Aminosäureresten, die eine Bedeutung für die Topologie der CRD haben, begründet^{10,40,85,189}. Ferner sind Mitglieder anderer Lektinfamilien ohne Zugabe von Detergentien löslich. Cysteinreste (Sulfhydryl-Gruppen) sind kein wesentlicher Bestandteil für die Aktivität verschiedener Galektine⁶⁵. Dies zeigte sich durch das natürliche Vorkommen von Galektinen ohne Cysteinreste und *in vitro* mithilfe der *site-directed mutagenesis*-Methode^{65,89}. Dennoch können Cysteinseitenketten indirekt die Aktivität eines Galektins reduzieren. Die Ausbildung von bis zu drei intramolekularen Disulfidbrücken über freie SH-Gruppen der Cysteinresten bei Galektin-1 geht mit einer Konformationsänderung und dem Verlust der Zuckerbindungsfähigkeit einher. Demzufolge wird Galektin-1 in oxidativer Umgebung inaktiviert^{65,257}. Diese Aufhebung der galaktosidischen Bindungsfähigkeit durch Bildung zweier intramolekularer Disulfidbrücken kann wachstumsfaktorähnliche Eigenschaften zur Folge haben^{65,281,282}.

Die charakteristisch diskoidale pentamere Konfiguration der **Pentraxine** erklärt den Ursprung für ihre Gruppenbezeichnung. Hierzu gehören das C-reaktive Protein (CRP), das seinen Namen durch die Fähigkeit bekommen hat, das C-Polysaccharid der Pneumokokken zu präzipitieren, indem es dieses an dessen Phosphorylcholinrest bindet⁶⁵. Es kann aber auch an Kernchromatin und am DNA-Histonkomplex beschädigter Zellen binden²⁶². Darüber hinaus gehören zur Gruppe der Pentraxine das Serumamyloid P (SAP), das Serumamyloid A (SAA) und das Pentraxin-3 (Gruppe der „langen“ Pentraxine), sowie das phylogenetisch älteste, das Limulin⁶⁵. Als Akute-Phase-Proteine haben sie über das Erkennen von abweichenden Zuckersignaturen auf den Zellen eine wesentliche Funktion in der angeborenen Immunabwehr. Sie sind neben der Endozytose an der Opsonierung und der Komplementaktivierung beteiligt⁶⁸.

Zwei wichtige Vertreter der **P-Typ-Lektin**-Familie sind der *cation-dependent mannose 6-phosphate receptor* (CD-MPR) und der *insulin-like growth factor II/mannose 6-phosphate receptor* (IGF-II/MPR). Sie zeichnen sich gegenüber allen anderen Lektinen durch ihre Fähigkeit aus, phosphorylierte Mannosereste zu erkennen.

P-Typ-Lektine spielen z. B. eine wesentliche Rolle bei der Bildung funktioneller Lysosomen in höheren Eukaryonten durch das intrazelluläre Routing von neu synthetisierten lysosomalen Enzymen, die Mannose-6-Phosphat (M6P) enthalten. An der Zelloberfläche bindet der IGFII/MPR ebenfalls am nichtglykosylierten Polypeptidhormon IGF-II mit dem Ziel, dieses potente Mitogen dem lysosomalen Abbau zuzuführen. In den letzten Jahren offenbarte sich der multifunktionale Charakter des IGFII/MPR in einer zunehmenden Anzahl der von diesem Rezeptor erkannten extrazellulären sowohl nichtglykosylierten als auch M6P-enhaltenden Liganden. Diese Eigenschaft signalisiert die große physiologische Bedeutung dieses Rezeptors. Eine Reihe von Untersuchungen zeigte die molekulare Basis der Erkennung von Liganden durch Mannose-6-Phosphat-Rezeptoren ebenso wie deren Bedeutung für das intrazelluläre *routing* von Glykoproteinen ^{46,65,214,229}.

Calnexin und **Calretikulin** bilden einen Teil des Kontrollsystems für Glykoproteine im endoplasmatischen Retikulum. Sie binden an N-terminal gebundenen Glukose-resten von Oligosacchariden und halten auf diese Weise falsch gefaltete Glykoproteine im endoplasmatischen Retikulum (ER) zurück. Während sich Calretikulin als lösliches Protein im Lumen des ER befindet, ist Calnexin transmembranös gelagert. Sein luminaler N-terminaler Teil ähnelt dem Calretikulin sehr, wobei eines der sich wiederholenden Segmente des Calnexins dem Calretikulin fehlt ^{52,195,211,258}.

Tabelle 3: Einteilung der Säugetierlektine in die einzelnen Gruppen (Gabijs 2001) ⁶⁵

| Familie | Strukturmotiv | Zuckerligand |
|------------|--|--|
| C-Typ | konservierte CRD mit Ca^{2+} -Ionen | variabel (u. a. Mannose, Galaktose, Fucose, Heparin-Tetrasaccharid) |
| I-Typ | Immunglobulin-ähnliche CRD | variabel ($\text{Man}_6\text{GlcNAc}_2$, HNK-1 Epitop, Hyaluronsäure, $\alpha 2,3/\alpha 2,6$ -Sialyllaktose) |
| Galektine | konservierte CRD | $\text{Gal}\beta 1,3(4)\text{GlcNAc}$ Basisstrukturen mit Spezies- und Galektintyp-abhängigen Affinitätsunterschieden für die Verlängerung z. B. zu den Blutgruppenepitopen A, B oder H; Affinität auch zu Poly(<i>N</i> -Acetyl-lactosamin)-Ketten |
| Pentraxine | diskusähnliche Aggregation zu Pentameren | 4,6-Ringazetale von β -Galaktose, Galaktose, sulfatierte und phosphorylierte Monosaccharide |
| P-Typ | konservierte CRD | Mannose-6-Phosphat enthaltende Glykoproteine |

Oft ist die initiale interzelluläre Wechselwirkung unter Beteiligung von Kohlenhydratstrukturen und Lektinen, welche anfänglich von Adhäsionsprozessen auftritt, eher niedrig affin und von modulierender Wirkung ⁹².

Später können Glykane als Bestandteil von Glykoproteinen aufgrund ihrer multiantennären Struktur multivalente Interaktionen mit ihren Zielrezeptoren eingehen und somit zu höher affinen Wechselwirkungen führen. Hierfür müssen die daran beteilig-

ten CRDs, welche die Spezifität eines Rezeptors für einen Saccharidliganden bestimmen, vielfach präsentiert oder in Gruppen (Cluster) angeordnet sein (Abbildung 3). Der biologische Effekt im Sinne einer Informationsübertragung (Signaltransduktion) von der extrazellulären auf die intrazelluläre Seite der Zelle wird durch andere Domänen vermittelt. Dies geschieht, nachdem eine Konformitätsänderung innerhalb der CRD oder eine Quervernetzung von Rezeptoren innerhalb einer Zelle oder von Rezeptoren verschiedener Zellen (*cis*-, *trans*-Interaktionen) aufgetreten ist ⁹².

Lektine sind beispielsweise während der Ontogenese an morphogenetischen Prozessen und der zellulären Organisation von Geweben beteiligt. Sie beeinflussen die Genexpression, die Proliferation von Zellen, deren Differenzierungsprozesse, die Zellmigration und die Apoptose. Entzündungsreaktionen, Embryonalentwicklung, Angiogenese und Tumormetastasierung werden als komplexe, multizelluläre Ereignisse ebenfalls durch Adhäsionsmoleküle bestimmt ⁹³. Häufig werden diese Adhäsionsprozesse durch Protein-Kohlenhydrat-Erkennungsvorgänge ermöglicht. Oligosaccharide haben das Potenzial, biologische Informationen zu übermitteln und zu speichern ¹⁰¹. In der folgenden Tabelle 4 sind die wichtigsten Funktionen tierischer Lektine aufgeführt:

Tabelle 4: Funktionen tierischer Lektine nach Gabius 2001 ^{67,69,151}

| Aktivität | Beispiele von Lektinen |
|--|--|
| ligandenselektive molekulare Chaperone im endoplasmatischen Retikulum (ER) | Calnexin, Calretikulin |
| Leitung von falsch gefalteten Glykoproteinen zu dem mit dem ER verbundenen Abbau | EDEM/Mn11 (Htm1) |
| intrazelluläre Wegweiser (<i>routing</i>) von Glykoproteinen und Vesikeln | ERGIC-53, VIP-36 (wahrscheinlich auch ERGL und VIPL), P-Typ-Lektine, Komitin |
| intrazellulärer Transport und extrazellulärer Zusammenbau | nicht-Integrin 67 kDa Elastin/Laminin-bindendes Protein |
| induziert Superimposition und <i>zippering</i> von Membranen (Bildung von Birbeck Granula) | Langerin (CD207) |

| Aktivität | Beispiele von Lektinen |
|--|--|
| Zelltyp spezifische Endozytose | Asialoglykoprotein-Rezeptoren der Leber und von Makrophagen, dendritische Zellen und Makrophagen-C-Typ-Lektine (Mannose-Rezeptor-Familienmitglieder (Tandem-repeat-Typ) und <i>single</i> -CRD-Lektine wie Langerin/CD207), cysteinreiche Domäne der Dimer-Form des Mannose-Rezeptors für GalNAc-4-SO ₄ tragende Glykoproteinhormone in hepatischen Endothelzellen, P-Typ-Lektine |
| Erkennen von fremden Zuckern (β1,3-Zucker, LPS) | CR3 (CD11b/CD18), Limulus-Koagulationsfaktoren C und G, Dektin-1, Erdwurm CCF-1 |
| Erkennen von fremden oder abweichenden Zuckersignaturen auf Zellen (inklusive von Endozytose oder Einleitung der Opsonierung oder Komplementaktivierung) | Kollektine, L-Ficolin, C-Typ-Rezeptor von Makrophagen und dendritischen Zellen, α/θ-Defensine, Pentraxine (CRP, Limulin), Tachylektine |
| Zielausrichtung der Enzymaktivität in modularen Proteinen | Akrosin, Limulus-Koagulationsfaktor C |
| Brückenbildung zwischen Molekülen | Homodimer und Tandem-repeat-Galektine, Zytokine (z. B. IL-2, IL-2R und CD3 von TCR), cerebellär lösliches Lektin |
| Induktion oder Suppression von Effektorenfreisetzung (H ₂ O ₂ , Zytokine usw.) | Galektine, Selektine und andere C-Typ-Lektine wie CD23, BDCA-2 und Dektin-1 |
| Kontrolle des Zellwachstums und Induktion von Apoptose/Anoikis | Galektine, C-Typ-Lektine, <i>amphoterin-like protein</i> , Hyaluronsäure bindendes Protein, cerebellar lösliches Protein |
| Zellwanderung und <i>routing</i> | Selektine und andere C-Typ-Lektine, I-Typ-Lektine, Galektine, Hyaluronsäure bindende Proteine (RHAMM, CD44, Hyalektane/Lektikane) |
| Zell-Zell-Interaktionen | Selektine und andere C-Typ-Lektine (z. B. DC-SIGN), Galektine, I-Typ-Lektine (z. B. Siglecs, N-CAM, P ₀ oder L1) |
| Zell-Matrix-Interaktionen | Galektine, Heparin- und Hyaluronsäure bindende Lektine einschließlich der Hyalektane/Lektikane, Calretikulin |
| Zusammenbau des Matrixnetzwerkes | Proteoglykan-Kernproteine (C-Typ-CRD und G1-Domäne von Hyalektanen/Lektikanen), Galektine (z. B. Galektin-3/Hensin), nicht-Integrin 67 kDa Elastin/Laminin bindendes Protein |

In dieser Arbeit wurden Untersuchungen zur Bindung und zur Expression von Galektin-1 und -3, zur Bindung von CG-16, zur Bindung von Hyaluronsäure sowie zur Expression von heparinbindendem Lektin an Tumorzellen primärer Bronchialkarzinome durchgeführt. In den folgenden Absätzen werden die charakteristischen Eigenschaften dieser Substanzen beschrieben.

1.3.3 Galektine

Galektine bilden eine Familie tierischer Lektine, die an der Wachstumsregulation und an der Zelladhäsion beteiligt sind. Sie besitzen eine (kationenunabhängige) Fähigkeit an β -Galaktosidreste zu binden und kommen in unterschiedlichen Organismen vor. Entwicklungsgeschichtlich zeigen sie einen hohen Konservierungsgrad bei einer Reihe von Aminosäureresten. Dies ist bedeutsam für die Topologie ihrer CRD^{10,40,65,105}. Die Anordnung der CRD ist für die Systematik der Mitglieder dieser Lektinfamilie genauso von Bedeutung wie für ihre Funktion^{65,66,67,69,71,72,73}. Wissenschaftliche Ergebnisse belegen einige ihrer biologischen Eigenschaften durch ihre Vernetzungsfähigkeit mit multivalenten Glykokonjugatrezeptoren. Die Bestimmung der quaternären *solution structure* dieser Proteine ist wichtig zum Verständnis ihrer strukturellen Eigenschaften. Das natürliche Ligandenepitop von Galektin-1 und Galektin-3 ist LacNAc¹⁷².

Die Einteilung der Galektine erfolgt in die drei Gruppen^{105,151}:

- Proto-Typ (Galektine 1, 2, 5 und 7),
- Tandem-repeat-Typ (Galektine 4, 6, 8, 9 und 12),
- Chimären-Typ (Galektin 3).

Unter Verlust ihrer Bindungsaktivität können die Galektine vom Prototyp in einer oxidativen Umgebung Disulfidbrücken ausbilden. Galektine vom Tandem-repeat-Typ bilden eine Vernetzungseinheit, indem sie statt einer nichtkovalenten Dimerbindung ihre CRDs über ein Verbindungsprotein kovalent verbinden. Das Galektin-3 ist das einzige Galektin des Chimären-Typs. Es bindet kovalent seinen N-terminalen Bereich an andere Galektin-3-Monomere. Auf diese Weise kommt es zur Agglutination oder zur Bindung an immobilisierte Glykoliganden, wie z. B. an IgE oder Laminin. Bisher wurden 14 verschiedene Galektine bei mehreren Spezies isoliert, diese sind in Tabelle 5 aufgeführt⁶⁹.

Tabelle 5: Die Mitglieder der Galektinfamilie beim Menschen und bei den Säugetieren (Gabius 2004)*

| Name | Vorkommen | Strukturmerkmale |
|--|---|--|
| Galektin-1 (Galaptin, L-14) | unterschiedliche Gewebe und Zelltypen | Homodimer; eine CRD pro Untereinheit (14–15 kDa): Proto-Typ |
| Galektin-2 | Magen-Darm-Trakt; Klon eines humanen Lebertumors | Homodimer; eine CRD pro Untereinheit (43% Sequenzgleichheit mit Galektin-1; 14 kDa): Proto-Typ |
| Galektin-3 (CBP35, Mac-2 Antigen, L-29, IgE-bindendes Protein, L-34) | unterschiedliche Gewebe und Zelltypen | Monomer mit einer CRD (Bildung von Oligomeren in Lösung und auf Oberflächen); Pro-, Tyr- und Gly-reiche Wiederholungen im N-terminalen Bereich (27–36 kDa): Chimären-Typ |
| Galektin-4 | Dickdarm, Dünndarm, Magen, Mundschleimhaut, Speiseröhre; Lunge, Hoden, Brust, Leber und Plazenta in der RT-PCR | zwei homologe CRDs, verbunden durch ein Linkerpeptid (36 kDa); Proteolyse erzeugt abgeschnittene Proto-Typ ähnliche Produkte: Tandem-repeat-Typ |
| Galektin-5 | Retikulozyten, Erythrozyten (Ratte) | Monomer mit einer CRD (17 kDa): Proto-Typ |
| Galektin-6 | Dünndarm, Dickdarm | Tandem-repeat-Anordnung von zwei CRDs (33 kDa) |
| Galektin-7 | Keratinocyten, verhornte Epithelien, Karzinomzellen | Homodimer; eine CRD pro Untereinheit (15 kDa): Proto-Typ |
| Galektin-8 | zahlreiche Gewebe; häufiges Vorhandensein in Tumorzelllinien (mögliche Verlängerung des Linkerpeptids) | homolog zu den Galektinen 4 und 6 (Tandem-repeat-Anordnung von zwei CRDs mit einem Linkerpeptid, 34 kDa) |
| Galektin-9 | Dünndarm, Leber, Lunge, Niere, Thymus (Ratte/Maus; Dünndarm-Isoform mit 31/32 Aminosäuren mehr im Linkerpeptid); lymphatische Gewebe und B-Zellen, T-Zellen und Makrophagen, Pankreas, Dickdarmkarzinomzellen (human) | homolog zu den Galektinen 4, 6 und 8 (Tandem-repeat-Anordnung von zwei CRDs mit einem Linkerpeptid; 36 kDa) |
| Charcot-Leyden Kristallprotein (Galektin-10) | selbstkristallisierender Hauptbestandteil von eosinophilen und basophilen Granulozyten | eine CRD-ähnliche Struktur mit Spezifität für D-Man (16,5 kDa) |

| Name | Vorkommen | Strukturmerkmale |
|------------------------|--|--|
| Galektin-11 (OvGal-11) | Magen-Darm-Trakt des Schafes, durch Nematodeninfektion induziert | eine CRD, die den Proto-Typ-Galektinen ähnelt (14 kDa) |
| Galektin-12 | verschiedene Gewebe (hochreguliert in Zellen, die in der G1-Phase oder an der Grenze der G1- zur S-Phase des Zellzyklus synchronisiert sind), Fettzellen | homolog zu den Galektinen 4, 6, 8 und 9 (Tandem-repeat-Anordnung von zwei CRDs mit einem Linkerpeptid; 35,3 kDa) |
| Galektin-13 | identisch mit dem Plazenta-protein 13 (PP13); auch in der Milz, Niere, Blase und in Tumorzellen exprimiert | Homodimer; eine CRD pro Untereinheit (16.1 kDa); große Ähnlichkeit mit Galektin-7 und dem Charcot-Leyden Kristallprotein |
| Galektin-14 | Eosinophile des Schafes, die in die bronchoalveoläre Spülflüssigkeit sezerniert werden | eine CRD, die den Proto-Typ-Galektinen ähnelt (18,2 kDa) |

*Das Vorkommen der Galektine beim Menschen ist nicht in allen Fällen (z. B. Galektin-5) bestätigt worden^{69,151}.

1.3.3.1 Galektin-1 (g1b, g1ak)

Bei Galektin-1 handelt es sich um ein homodimeres Protein mit einem Molekulargewicht von 29,0 kDa (Monomer 14,5 kDa). Physiologischerweise wird ist Galektin-1 nukleär in mesenchymalen Zellen lokalisiert, besonders in der glatten Muskulatur¹⁰¹. Galektin-1 hat verschiedene Funktionen hinsichtlich der Proliferation und des Überlebens von Zellen. Es wirkt einerseits als Mitogen und andererseits induzierend bei der zellulären Apoptose. Viele dieser Eigenschaften resultieren aus der Interaktion von Galektin-1 mit β -galaktosidischen Bindungsstellen, welche an der Zelloberfläche gelegen sind. Es finden sich zunehmend auch Nachweise für Protein-Proteininteraktionen an denen Galektin-1 beteiligt ist, aber auch für β -Galaktosid unabhängige zytostatische Mechanismen. Diese bifunktionalen Eigenschaften von Galektin-1 machen es schwierig, die Bedeutung der Ergebnisse bezüglich der wachstumsregulatorischen Eigenschaften verschiedener Untersuchungen einzuschätzen. Daher überrascht es nicht, dass die Interpretation der Funktionseigenschaften von Galektin-1 im zellulären Entwicklungsgeschehen, einerseits physiologisch und andererseits bei neoplastischen Vorgängen, sehr komplex erscheinen²²⁶. Galektin-1 ist, neben Galektin-3, ein wichtiger Entzündungsmediator. Es ist unter anderem an der

Rekrutierung von neutrophilen Granulozyten in das Entzündungsgebiet, an der Erkennung von Bakterien und an deren Abtötung durch Aktivierung des *respiratory burst* beteiligt. Im Verlauf des Infektionsgeschehens oder von aseptischen entzündlichen Prozessen werden Galektine von aktivierten Gewebemakrophagen und Endothelzellen freigesetzt. Diese extrazellulären Galektine erleichtern die Bindung der neutrophilen Granulozyten durch Vernetzung der Kohlenhydratstrukturen mit den entsprechenden Zellen. Ferner unterstützen Galektine die Bindung der neutrophilen Granulozyten an extrazelluläre Matrixproteine wie Laminin und Fibronectin und dienen als potente Chemotaxine der Migration durch die Extrazellulärmatrix zum Entzündungsherd. So können Galektine an der Infektionsabwehr, aber auch an der entzündungsinduzierten Gewebeerstörung beteiligt sein ⁴.

Galektin-1 wirkt modulierend auf die T-Zellfunktion und die Apoptose, was bei Autoimmunkrankheiten im Tiermodell gezeigt werden konnte. Ferner führt die Galektin-1-Behandlung nach allogener, hämatopoetischer Stammzelltransplantation bei Mäusen, verglichen mit der Kontrollgruppe, zu einem Überleben von 68% gegenüber 3% der nicht behandelten Tiere ohne Beeinträchtigung des Transplantats oder der immunologischen Wiederherstellung. Die behandelten Tiere zeigen, verglichen mit den Tieren der nicht behandelten Kontrollgruppe, eine Reduktion der entzündlichen Infiltrate im Gewebe. Es kommt zu einer Zunahme von B-Lymphozyten und CD4-Zellen in der Milz und im Knochenmark. Ebenso verbessert die Galektin-1-Behandlung deutlich die Wiederherstellung der Milzarchitektur nach der Transplantation. In den Milzzellen kommt es zur Reduktion der IL-2- und Interferon- γ -Produktion ¹⁵.

1.3.3.2 Galektin-3 (g3b, g3ak)

Galektin-3, auch als CBP35, L-35, L-31, E-BP, Mac-2 oder *IgE-binding protein* bekannt, ist ein Galektin mit einem Molekulargewicht von 29–35 kDa, welches zur β -Galaktosid bindenden Proteinfamilie gehört. Es ist intra- und extrazellulär gelegen und interagiert mit Glykoproteinen, Zelloberflächenmolekülen und extrazellulären Matrixproteinen. Galektin-3 ist stark in epithelialen Zellen und in Immunzellen exprimiert, ferner korreliert seine Expression mit der Dignität und der Metastasierung. Wie Galektin-1 ist es an der Regulation des Zellwachstums, der Adhäsion, der Zelldifferenzierung, der Angiogenese und der Apoptose einschließlich der malignen Transformation und des Tumorstwachstums beteiligt ^{65,147}. Neuere Untersuchungen zeigen

die Beteiligung von Galektin-3 an verschiedenen Schritten der Invasion und der Metastasierung, der Angiogenese, an Zell-Matrix-Interaktionen, der Verteilung von Immunzellen durch den Blutfluss und der Extravasation. Galektin-3 wird von vielen Autoren als ein verlässlicher diagnostischer Marker bei bestimmten Tumorarten und als eines der Zielproteine in der modernen Krebstherapie beschrieben^{38,49,159,191,207,248,265,284}.

Galektin-3 kommt physiologisch in epithelialen Zelllinien vor. Hier wird ein Wechsel von der primär intranukleären zur zytoplasmatischen Lokalisation beobachtet¹⁰¹. In peripheren Blutmonozyten wird Galektin-3 exprimiert, wobei seine Konzentration während der Differenzierung zu Makrophagen *in vitro* dramatisch ansteigt. Immunblotuntersuchungen haben gezeigt, dass die Konzentration von Galektin-3 nach einem Tag In-vitro-Kultur fünffach und nach drei Tagen zwölfmal ansteigt. Immunzytochemische Untersuchungen bestätigen diesen progressiven Anstieg. Elektronenmikroskopische Untersuchungen zeigen, dass Galektin-3 auf der Oberfläche von Monozyten exprimiert wird und der Galektin-3-Level mit zunehmender Differenzierung zu Makrophagen ansteigt. Der Galektin-3-Level lässt sich durch Lipopolysaccharide und Interferon- γ modulieren. Die Galektin-3-Sekretion durch menschliche Monozyten wird durch das Kalziumionophore A23187 stimuliert. Galektin-3 bewirkt Superoxidfreisetzung durch humane Monozyten; dieser Vorgang rührt von der Lektineigenschaft des Galektin-3 her und lässt sich durch Laktose inhibieren¹⁴⁹. Der apoptotische Effekt von Galektin-3 ist dosisabhängig und lässt sich ebenso durch Laktose inhibieren. Er variiert innerhalb verschiedener Zelllinien. Untersuchungen belegen, dass Gal-3-null Jurkat, CEM, und MOLT-4 Zellen deutlich sensibler gegenüber exogenem Galektin-3 sind als SKW6.4 und H9 Zellen, die Galektin-3 exprimieren. Fukumori et al. (2003) vermuteten eine sich möglicherweise beeinflussende intrazelluläre antiapoptotische und eine extrazelluläre apoptotische Wirkung von Galektin-3⁶⁴. Darüber hinaus zeigte sich im Vergleich zu den Kontroll-CEM-Zellen bei Galektin-3 transfizierten CEM-Zellen eine größere Resistenz gegenüber C2-Ceramid induzierter Apoptose. Die Identifikation der Galektin-3-Zelloberflächenrezeptoren erfolgte über die Galektin-3-Bindung zu CD7 und CD29 (β 1-Integrin), welche zur Apoptose führten. Bindet Galektin-3 an seinen Rezeptor, dann kommt es zur Aktivierung der mitochondrialen apoptotischen Abläufe einschließlich Zytochrom-C-Freisetzung und Caspase-3-Aktivierung, nicht aber zur Caspase-8-Aktivierung. So kann Galek-

tin-3 eine Rolle bei der Zerstörung von Tumorzellen durch die Apoptoseinduktion über tumorinfiltrierende T-Zellen spielen ⁶⁴.

1.3.3.3 Hühnerleber-Galektin (cg16)

Chicken (liver) galectin-16 (CG-16) ist ein Galektin, welches zur β -Galaktosid bindenden Proteinfamilie gehört, in der adulten Hühnerleber vorkommt und im Gegensatz zum monomeren intestinalen CG-14 in dimerer Form vorliegt. Basierend auf verfügbaren Sequenzdaten wird ein Molekulargewicht von 14,974 und 14,976 kDa berechnet ²²⁰. Elektrospray-massenspektrometrische Analysen zeigten Werte von 14,969 (CG-14) und 14,972 (CG-16). Die Gründe für das Abweichen im gelelektrophoretischen Verhalten sind bisher unklar. Während der Embryonalentwicklung der Niere des Huhnes ist das Zytoplasma der epithelialen Zellen des proximalen Tubulus des Mesonephros nach 5 Tagen Inkubation für CG-14 immunreaktiv. Darüber hinaus färben sich epitheliale Zellen der metanephrischen Sammelgänge. Bei CG-16 finden sich ähnliche Färbemuster, zusätzlich ist eine positive Färbung der frühen glomerulären Podozyten erkennbar. Elektronenmikroskopisch zeigte sich eine diffuse Färbung für CG-14 im Zytoplasma, wohingegen für CG-16 eine Immunreaktion hauptsächlich in den Mitochondrien beobachtet wird ²⁴¹.

CG-16 reagiert mit humanen Blutgruppen AB0 (H)-Vorläufer-Glykoproteinen und deren äquivalenten Glykoproteinen, die eine hohe Dichte von D-Galaktopyranose(β 1-4/ β 1-3) 2-Acetamido-2-deoxy-D-glucopyranose [Gal(β 1-4)GlcNAc/Gal(β 1-3)GlcNAc]-Resten am nicht reduzierenden Ende enthalten. Dieses Lektin reagiert nur schwach oder gar nicht mit A-, H- und sialylierten Glykoproteinen.

CG-16 bevorzugt das β -Anomer von Galaktose am nicht reduzierenden Ende von Oligosacchariden mit einer Gal(β 1-4)-Bindung stärker als Gal(β 1-3) und stärker oder gleich Gal(β 1-6). Die Bindungsseite dieses Lektins ist vom *cavity type*. Hydrophobe Wechselwirkungen in der Nachbarschaft der Bindungsstelle für die Zuckerbindung erhöhen die Affinität. Die Bindungsstelle von CG-16 hat die Größe eines Tetrasaccharids des β -Anomers von Galaktose und ist größtenteils komplementär zu Lacto-N-Tetraose und Gal(β 1-4)GlcNAc-verwandten Sequenzen ²⁸⁰.

1.3.3.4 Heparinbindendes Lektin (hbl)

Das heparinbindende Lektin der humanen Plazenta dissoziiert in vier verschiedene Polypeptide mit Molekulargewichten von 14,4, 15,0, 16,2 und 16,7 kDa¹³⁸. Stabile Komplexe mit Liganden lassen das Molekulargewicht des Lektins in höheren Werten erscheinen. Diese lassen sich durch 9 M Harnstofflösung oder durch enzymatischen Abbau des Heparins dissoziieren. Die Bindung von Heparin ist in einem Bereich von 1–3 M NaCl-Konzentration stabil. Chemische Modifikationen mit gruppenspezifischen Reagenzien für Arginin, Lysin, Histidin, Tyrosin und Tryptophan ergeben eine dauerhafte Inaktivierung der Bindungsfähigkeit. Weitergehende Untersuchungen des Aminosäureendes zeigen eine deutliche Verwandtschaft in dieser Region zu Histonssequenzen, namentlich zu H2B, darüber hinaus noch zu nicht veröffentlichten Sequenzen heparinbindender Wachstumsfaktoren. Berechnungen der Verwandtschaftsverhältnisse aufgrund der Aminosäuresequenzen bekräftigen die Schlussfolgerung, eine Verwandtschaft zwischen Lektinen, den Histonen H2A und H2B, dem Fibroblastenwachstumsfaktor sowie Angiogenin anzunehmen. Im Gegensatz zu Histonen, welche Typ II-Erythrozyten schwach agglutinieren, zeigen Lektine hier starke Wirkung¹³⁹.

Das heparinbindende Lektin zeigt zwei Klassen von Bindungsstellen mit K_D -Werten von 3 und 110 nM. Beide Fraktionen haben eine Bindungsaktivität gegenüber biotinyliertem Heparin in Transblots und sind immunologisch kreuzreagierend gegenüber Antikörpern, welche gegen das Lektin als Antigen gerichtet sind. Die subzelluläre Fraktionierung zeigt klar, dass die Heparin inhibierende Hämagglutinationsaktivität und die immunologisch kreuzreaktiven Proteinbanden für das Lektin charakteristisch sind. In Blots sind sie aber nicht eindeutig von bestimmten Histonfraktionen unterscheidbar, die nicht auf die nukleäre Fraktion der humanen Plazenta begrenzt sind^{138,139}. Das Vorkommen von heparinbindendem Lektin in arteriellen Gefäßwänden wird unabhängig vom Vorhandensein atherosklerotischer Veränderungen beschrieben¹¹⁴.

1.3.3.5 Hyaluronsäure (hmk, hok)

Im Jahre 1934 isolierten Karl Meyer und sein Kollege John Palmer eine unbekannte Substanz aus dem Glaskörper des Rinderauges¹⁶⁴. Sie bestand aus zwei verschiedenen Zuckermolekülen, eines davon war Uronsäure. Die Autoren schlugen damals den heute noch gebräuchlichen Namen „Hyaluronsäure“ vor. Dieser setzt sich aus

dem Wort „hyaloid“ (glasartig) und „Uronsäure“ zusammen. Ihnen war damals noch nicht bewusst, welch interessantes natürliches Makromolekül mit hohem medizinischen Nutzwert sie entdeckten. Es zählt zu den Glykosaminoglykanen und ist ein Polysaccharid aus Uronsäure und Hexosaminanteilen. Es besteht aus 250–25000 Disaccharideinheiten und bindet als Polyanion mit starken intramolekularen Abstoßungskräften Kationen, wie z. B. K^+ , Na^+ und Ca^{2+} . In der Röntgenstrukturanalyse stellt sich die Hyaluronsäure als linksgängige Einzelstranghelix dar, deren Faserstruktur aus drei Disaccharideinheiten pro Windung besteht. Verglichen mit dem wasserfreien Zustand führt eine Hydratisierung zu einem 1000-fach größeren Volumen. Daraus erklärt sich die Abhängigkeit ihrer Viskosität von den einwirkenden Scherkräften, wobei die Ausrichtung der Stränge in Fließrichtung zu geringerem Widerstand führt, während das Vorliegen in Knäuelstruktur hohe Viskosität verleiht. Unabhängig von der Spezies und dem Gewebetyp ist ihre chemische Struktur immer identisch. Hyaluronsäure findet sich in allen Wirbeltieren und gehört zu den wichtigsten Substanzen der extrazellulären Matrix. Sie kommt in der Synovialflüssigkeit, im Glaskörper, in den Sehnen und Bändern, im Knorpel, den Blutgefäßen und in der Nabelschnur vor.

1.4 Mechanismen der Tumormetastasierung und Angiogenese

1.4.1 Metastasierung

Einzelne Tumorzellen eines Primärtumors lösen sich zunächst aus ihrem Verband, invadieren danach in das umliegende Stroma und treten dann in das vaskuläre oder lymphatische System über. Nun müssen die disseminierten Zellen z. B. im Blutgefäßsystem überleben, dann folgt die Adhäsion an das Endothel und darauf die Migration in das entsprechende Organ.

Es zeigen sich hier Parallelen zur Gewebeneubildung bei der Wundheilung und zur Extravasation von Leukozyten im Rahmen des Entzündungsgeschehens. Zytokine und Wachstumsfaktoren nehmen hierbei auf die Aktivierung von Endothel- und Stromazellen Einfluss. Es kommt dabei zu Veränderungen in der zellulären Adhäsion, zur Produktion von proteolytischen Enzymen und zum Abbau des Stromas^{17,57,82,165,279}. Im adulten Organismus tritt die Angiogenese physiologischerweise nur während der Proliferation des Endometriums und der Reifung des Corpus luteum auf. Die während des Tumorwachstums neu gebildeten Blutgefäße unterscheiden

sich im Vergleich zu solchen im gesunden Gewebe durch einen geringeren Basalmembrananteil, eine höhere Permeabilität und eine gesteigerte Proliferationsrate der Endothelien⁹⁰.

In der metastatischen Kaskade können den einzelnen Schritten die Einflüsse verschiedener Zelladhäsionsmoleküle zugeordnet werden^{24,243}. So korreliert im frühen Stadium der malignen Transformation der Verlust des Zusammenhalts einzelner Zellen im Gewebe häufig mit einer Veränderung der Eigenschaften von Mitgliedern der Cadherinfamilie. Integrine spielen eine große Rolle bei der Wechselwirkung der auswandernden Zellen mit der extrazellulären Matrix. An der heterophilen Zellinteraktion von disseminierten Tumorzellen und dem Endothel der Zielorgane sind weitere Adhäsionsmoleküle der Immunglobulingruppe und/oder Selektine involviert^{17,165}. Neben der Wechselwirkung zwischen β -Galaktosiden und Galektinen spielt hier die Interaktion von CD44-Molekülen und Glucuronsäure eine wichtige Rolle²⁶¹.

1.4.2 Angiogenese

Von Folkman wurde die Hypothese aufgestellt, dass die Angiogenese das Ergebnis einer Verschiebung des komplexen Gleichgewichts aus angiogener Stimulation und Inhibition sei⁸². Als angiogene Stimulatoren sind Substanzen beteiligt, welche von Tumoren und entzündeten Geweben produziert werden. Sie gehören zur Gruppe der Wachstumshormone und Chemokine. Hierzu zählen der Fibroblastenwachstumsfaktor (FGF), der Tumornekrosefaktor alpha ($\text{TNF}\alpha$) und der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF). Die inhibitorischen Substanzen werden von gesunden Zellen und Geweben produziert, zu ihnen gehören z. B. Endostatin und Retinsäure²⁷⁴.

Strömblad und Cheresch (1996) unterteilen die Angiogenese in drei Phasen²⁴³:

1. Während der Initiation werden angiogene Stimulatoren (bFGF, VEGF) von dem Tumor/dem entzündeten Gewebe freigesetzt und lösen dadurch die Invasions- und Proliferationsphase aus.
2. In der Invasions- und Proliferationsphase proliferieren die Endothelzellen stark, dabei exprimieren sie vermehrt Zelladhäsionsmoleküle und sezernieren proteolytische Enzyme und Komponenten der extrazellulären Matrix. Es kommt zu einer Umbildung des extrazellulären Milieus. Dadurch wird die Migration erleichtert, sowie das Überleben und die Proliferation der Endothelzellen ermöglicht.

3. Durch die Migration der Zellen kommt es zur Einsprossung von Blutgefäßen in das Tumorparenchym. Nun wird der Prozess der Angiogenese durch die Reifungsphase abgeschlossen, in der sich die Endothelzellen strecken und die geschlossene Gefäßstruktur bilden, dabei nehmen sie Kontakt zur neu gebildeten Basallamina auf.

2 Thematische Einführung

2.1 Übersicht

Speziell in den Industrieländern und auch global ist das Bronchialkarzinom eine der häufigsten bösartigen Tumorerkrankungen ^{13,19,100,216}. Da jährlich weltweit etwa 1.000.000 Menschen an dieser Erkrankung sterben, ist sie von großer klinischer und sozialer Bedeutung ³³.

Weil die Möglichkeiten einer Früherkennung immer noch sehr gering sind, kann die definitive Diagnose häufig erst in einem fortgeschrittenen Stadium gestellt werden ²⁸⁷. Histologischer Tumortyp, Tumorausdehnung und Therapieverfahren beeinflussen wesentlich das therapeutische Konzept und damit auch die Prognose.

Bis auf das kleinzellige Bronchialkarzinom (SCLC) sind die übrigen Bronchialkarzinomtypen wenig sensibel auf die Chemotherapie. Daher ist bei den häufigeren nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen (NSCLC) die Resektionsbehandlung das Mittel der Wahl ¹³. Aber nur in 15–30% der Fälle ist diese potenziell kurativ möglich, so dass zwei Drittel der Patienten bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung inoperabel erkrankt sind ^{33,260}.

Leider stehen für die fortgeschrittenen Stadien des Tumorleidens nur wenig therapeutische Möglichkeiten zur Verfügung. Aus diesem Grunde sind die obersten Ziele neben einer möglichst frühzeitigen Diagnosesicherung, das Tumorstaging zur genauen auf den Patienten zugeschnittenen Therapieplanung und die Prävention dieser Erkrankung ^{19,287}.

2.2 Epidemiologie

Das Bronchialkarzinom ist bei den Männern in der BRD nach wie vor die häufigste Krebslokalisation ¹⁸. Die aktuelle Inzidenzschätzung des Robert Koch-Instituts weist für das Jahr 2002 etwa 424.250 Krebsneuerkrankungen aus (Männer 218.250, Frauen 206.000). Davon beträgt der prozentuale Anteil für die Lunge bei den geschätzten Krebsneuerkrankungen, welcher bei beiden Geschlechtern jeweils an dritter Stelle steht, bei den Männern 14,9% und bei den Frauen 6,1% ²². Erstmals traten bei Frauen unter 40 Jahren in Deutschland ebenso viele Erkrankungen an Lungenkrebs wie bei den Männern auf ²². Verglichen mit anderen europäischen Ländern, liegt die Inzidenz für Lungenkrebs in Deutschland für die Männer im mittleren und für die Frauen eher im oberen Bereich ²². Bei den Männern stagniert die Inzidenzrate seit etwa

20 Jahren, während sie bei den Frauen jährlich um 3,5% ansteigt, besonders stark mit 6,3% in der Altersgruppe der 45- bis 60-jährigen Frauen ^{22,106,112,170,260}. Im Jahr 2005 war in Deutschland bei Männern der Lungenkrebs mit einem Anteil von 26,0% die bei weitem häufigste Krebstodesursache. Bei den Frauen war der Lungenkrebs im gleichen Jahr mit 13,7% nach dem Brustkrebs die zweithäufigste krebsbedingte Todesursache ¹⁸. In den Vereinigten Staaten von Amerika liegt die geschätzte Inzidenz von Lungen- und Bronchialkrebs für das Jahr 2006 bei den Männern (13%) und bei den Frauen (12%) an jeweils zweiter Stelle der geschätzten 1,4 Millionen neuen Fälle von Krebserkrankungen. Die für 2006 geschätzten krebsbedingten Todesfälle durch Lungen- und Bronchialkrebs werden für die USA bei den Männern mit 31% und bei den Frauen mit 26% angegeben ²³⁷.

Das Bronchialkarzinom hat im sechsten Lebensjahrzehnt seine maximale Häufigkeit erreicht ¹². Die Latenzzeit der Karzinogenese beträgt bis zu 40 Jahren ²⁰⁰. Statistisch sind 60% der Lungenkrebspatienten älter als 60 Jahre und 5% jünger als 40 Jahre. Den größten Teil, ca. 25% der Patienten beiderlei Geschlechts, nimmt die Gruppe der 60- bis 65-Jährigen ein ¹².

Lungenkrebs gehört zu den prognostisch ungünstigsten Tumoren und ist selten heilbar. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate bei Lungenkrebs ist mit etwa 12% bei den Männern und 14% bei den Frauen für beide Geschlechter in Deutschland ähnlich ²². Für die USA wird eine durchschnittliche Überlebensrate von 15% für die Jahre von 1995 bis 2001 angegeben ²³⁷.

2.3 Ätiologie

Das Bronchialkarzinom gehört zu den wenigen Krebslokalisationen, deren Ätiologie als weitgehend geklärt angesehen werden kann. Vornehmlich sind es exogene Faktoren, die häufig synergistisch ihre schädigende Wirkung verstärken und somit das Erkrankungsrisiko erhöhen ²⁸⁷. Über die Zeit vermag die Akkumulation toxischer Substanzen und anderer Noxen das Erkrankungsrisiko im Hinblick auf eine maligne Lungenerkrankung deutlich zu erhöhen ¹⁷¹.

Der inhalierte Tabakrauch wird für mindestens 70–95% der Lungenerkrankungen der Männer und für 30–60% der Frauen als ursächlich betrachtet. Über Jahrzehnte hinweg ist dieser Zusammenhang durch epidemiologisches Studienmaterial als kausal nachgewiesen und fest etabliert ^{18,19,91,216,260,286}. Dabei korreliert das Karzinomrisiko

deutlich mit der Anzahl der gerauchten Zigaretten, das heißt, eine Verdoppelung der *pack years* führt zu einem jeweils zwei-, bis vierfachen Anstieg der Bronchialkarzinomsterblichkeit ²⁶⁰. Der Begriff *pack years* bedeutet das Produkt aus den täglich gerauchten Zigaretten (ein Päckchen entspricht 20 Zigaretten) und den Raucherjahren. Das Risiko für eine spätere Karzinomentwicklung steigt, je früher im Leben mit dem Rauchen begonnen wird. Es scheint, dass die zeitliche Dauer des Zigarettenkonsums deutlich schwerer wiegt, als die Anzahl der täglich gerauchten Zigaretten ^{19,43,112,260}.

Eindeutige Beziehungen wurden zwischen der Häufigkeit und der Dauer der Inhalation von Zigarettenrauch, der Inzidenz, der Induktionszeit und dem histologischen Typ festgestellt. Mit der Dauer und der Menge des Zigarettenkonsums steigt das Risiko an und kann, verglichen mit dem Risiko eines Nichtraucher, um den Faktor 30 erhöht sein ^{210,212,224}.

Nachweislich ist die Tabakrauchkarzinogenese im Bronchialbaum streng mit dem kleinzelligen Bronchialkarzinom und mit dem Plattenepithelkarzinom assoziiert. Auch für das großzellige Bronchialkarzinom werden Zusammenhänge hinsichtlich des Rauchens diskutiert. Lediglich beim Adenokarzinom, welches bei den Frauen überwiegt, ist die Situation nicht so eindeutig. Hier konnte eine Korrelation zur Inhalation von Tabakrauch noch nicht geklärt werden. Obduktionsergebnisse zeigen, dass Bronchialkarzinome in der rechten Lunge und im Oberlappen bevorzugt lokalisiert sind. Auch für den Passivraucher verdoppelt sich ungefähr das Risiko für ein Bronchialkarzinom, verglichen mit dem nicht exponierten Nichtraucher ^{18,260,287}.

Durch andere bekannte pulmotrope Karzinogene werden etwa 8% der Bronchialkarzinome verursacht. Sie spielen gegenüber der hervorstechenden Bedeutung des Rauchens eine eher untergeordnete Rolle. Jedoch können sie als Kokarzinogene bedeutsam sein ¹⁰⁰.

Vorwiegend geschieht die Einwirkung dieser Noxen in Form einer beruflich bedingten Exposition. Als gesichert gilt ein Kausalzusammenhang für Tumoren des Atmungstrakts und zahlreichen Stoffen, wie z. B. Arsen-, Chrom-, Nickel- und Berylliumverbindungen, ebenso für alkylierende Verbindungen (z. B. Haloether, Stickstoff-Lost-Verbindungen), Vinylchlorid und ionisierende Strahlen (z. B. Radon) ²²⁴.

Tätigkeiten in der Aluminium-, Kohlegas-, und Koksherstellung, in Gießereien, in der Gummiherstellung, als Maler und Lackierer, ebenso die Exposition gegenüber Die-

selbststofften gelten als prädisponierende Faktoren. Im Berufskrankheitenrecht werden Stoffe mit gesicherter kanzerogener Wirkung als A1-Stoffe klassifiziert ¹⁸.

Der Asbest ist hinsichtlich der berufsbedingten Noxen von größter Bedeutung. Ein Kausalzusammenhang zum Mesotheliom gilt als gesichert. Obgleich im Hinblick auf die Karzinogenese des Bronchialkarzinoms der Asbest mehrfach untersucht und ein Zusammenhang belegt ist, ist die genaue Pathophysiologie bisher noch nicht bekannt ¹¹². Durch Asbestbelastung besonders gefährdet sind u. a. Bauberufe, Chemieberufe, Isolierer, Schlosserberufe, Textilberufe und Mineralaufbereiter ²²⁷.

Studien u. a. von Langard (1994), Lordi und Reichmann (1993) und Mollo et al. (1995) belegen, dass das Risiko, nach Asbestexposition an einem Bronchialkarzinom zu erkranken, für den Nichtraucher eher als gering zu betrachten ist. Allerdings fand man heraus, dass der karzinogene Effekt von Asbest und zusätzlichem Zigarettenkonsum überproportional zu sein scheint. Verglichen mit der nicht rauchenden Population kann das Risiko an Lungenkrebs zu erkranken um den Faktor 90 ansteigen ^{145,152,167,170,224,260,287}. Greenberg (1988) beschrieb ein fünffach höheres Lungenkrebsrisiko für den nicht rauchenden Asbestarbeiter, verglichen mit dem Nichtraucher ohne Asbestbelastung ⁸⁰. Asbestinduzierte Bronchialkarzinome sind überwiegend Adenokarzinome und in den Lungenoberlappen lokalisiert ^{11,104,167,264}. Man vermutet bei den asbestinduzierten Bronchialkarzinomen eine Latenzzeit von ungefähr 10–40 Jahren ^{94,152} und erwartet das Häufigkeitsmaximum der beruflich asbestbedingten Karzinomfälle etwa für die Jahre 2010–2020 ²⁰¹.

Bisher konnten trotz vielfältiger Untersuchungen keine überzeugenden Resultate zum Einfluss weiterer umweltbedingter Luftverunreinigungen auf die Entstehung des Bronchialkarzinoms gefunden werden. Man schätzt diesen aber auf ungefähr 5% der Gesamtfaktoren ^{33,260}. Erfreulicherweise scheint dieser ubiquitäre Einfluss auf den Nichtraucher gering zu sein ²²⁴. Auch hier muss von einem kumulativen Einfluss auf den Raucher ausgegangen werden ^{18,171,210,287}.

Die ionisierenden Strahlen gehören definitiv zu den sonstigen, zum Teil noch unbekannten Faktoren in der Ätiologie des Bronchialkarzinoms, die zusammen etwa 2% ausmachen ²⁶⁰. Hauptsächlich erfolgt die Einwirkung durch beruflich bedingte Kontamination z. B. durch Radon und Uran. Erstmals konnte die karzinogene Wirkung des Urans bei Arbeitern der Uranminen von Schneeberg im Erzgebirge nachgewiesen werden ¹¹¹. Wahrscheinlich kann auch die natürliche, umweltbedingte Radon-

strahlung ebenso wie die medizinische Röntgenstrahlung ursächlich beteiligt sein^{18,106,287}. Kontrovers wird bewertet, wie hoch tatsächlich das Risiko durch Radon in der Atemluft für den Normalbürger ist. Dazu konnten Magnus et al. (1994) Zusammenhänge belegen¹⁵⁷. Dominierender Kofaktor ist auch hier wieder das Rauchen^{2,153}. Der Einfluss der genetischen Disposition wurde in den letzten Jahren verstärkt untersucht und widersprüchlich diskutiert. Es ist schwierig, diese als alleinige Ursache einzuschätzen, weil das Rauchen in vielen Fällen als vergleichsweise weitaus größerer Risikofaktor einzuschätzen ist^{43,287}. Hinsichtlich einer genetischen Prädisposition auf Karzinogenaktivierungs- und -deaktivierungssysteme wird untersucht, warum manche Individuen, obgleich einer entsprechenden Exposition kein Karzinom entwickeln^{170,212}. Durchschnittlich entwickeln nur nahezu 10% der rauchenden Bevölkerung ein Bronchialkarzinom²⁶⁰. Angehörige von Patienten mit Lungenkarzinomen weisen vergleichsweise dazu ein bis zu 2,5-faches Risiko auf, selbst daran zu erkranken²⁶⁰. In einigen Familien von Bronchialkarzinompatienten zeigt sich zudem ein allgemein erhöhtes Risiko der Angehörigen, an einem Tumorleiden zu erkranken^{43,202}. Die genetische Komponente allein kann jedoch nicht sicher die weltweit starke Zunahme des Bronchialkarzinoms erklären²²⁴.

Weiterhin ist die Wirkung des Alkohols hinsichtlich der Entwicklung des Bronchialkarzinoms untersucht worden. Es ist schwierig, diesen Faktor gegen den überragenden Einfluss des Rauchens abzugrenzen. Allerdings belegen Studien, dass Raucher, die regelmäßig größere Mengen Alkohol konsumieren, im Sinne einer multiplikativen Wirkung, einem gesteigerten Risiko an Lungenkrebs zu erkranken, ausgesetzt sind, verglichen mit den Rauchern, welche auf Alkohol verzichten^{48,233,287}. Zu einer statistisch leichten Erhöhung des Lungenkrebsrisikos können auch obstruktive und mit Vernarbung einhergehende Erkrankungen, wie z. B. Lungeninfarkt und Tuberkulose führen^{170,210,287}.

Auch die Untersuchung der Ernährungsgewohnheiten in Bezug auf die Entstehung von Lungenkrebs ist Gegenstand neuerer Forschungen. Besonders beachtet wird die mögliche präventive Wirkung von Vitaminen, wie z. B. die der Retinoide. Bisher sind die Ergebnisse widersprüchlich^{18,173,196}. Weiterhin bleibt die ebenfalls diskutierte Virusätiologie eine offene Frage²¹⁰.

2.4 Pathogenese

Wegen des weit überwiegenden Anteils des Rauchens als verursachendem Karzinogen soll die Pathogenese des Bronchialkarzinoms zunächst an diesem Beispiel erklärt werden. Die häufigsten Karzinomtypen des Rauchers sind das Plattenepithelkarzinom mit einem Anteil von etwa 30–40% der Bronchialkarzinome und – etwas seltener – das kleinzellige Bronchialkarzinom ^{173,174,260}.

Schon vor über 300 Jahren war Tabakrauch als Krebs erzeugend in Verdacht ²⁰⁵. Er enthält etwa 7.000 unterschiedliche chemische Substanzen. Darunter sind teilweise hochwirksame Karzinogene wie z. B. aromatische Amine, Benzopyrene, Nitroso- und Arsenverbindungen.

Aldehyde und Zyanide gelten als bronchotoxisch. Sie wirken ziliotoxisch, in dem sie die für die Selbstreinigung des Bronchialbaumes notwendige Aktivität der Zilien vermindern ¹⁵⁸. Es kommt zunächst zu einer Becherzellhyperplasie mit Reduktion der kinozilientragenden Oberflächenepithelien ¹⁷³. Dadurch kommt es zum Verlust der bronchialen Schleimhautbarriere. Demzufolge können kanzerogene Stoffe ungehindert in die Schleimhaut eindringen und akkumulieren. Es kommt zu metaplastischen Veränderungen und Dysplasien der Epithelzellen, welche in der Folge zu einem Bronchialkarzinom entarten können ^{174,224}.

Für einen Teil der Bronchialtumoren ist diese Kanzerisierung mit multiplen Mutationen des Genoms verbunden. Die Anhäufung wachstumsfördernder Genprodukte resultiert aus der Aktivierung von Protoonkogenen und der Inaktivierung von Suppressorgen ^{224,260}.

Folgende morphologischen Veränderungen des Atmungstrakts können durch die toxischen Inhaltsstoffe des inhalierten Tabakrauchs entstehen:

- eine Akkumulation von „Raucher-Makrophagen“ und Entzündungszellen durch Phagozytose von Rauchpartikeln,
- die Ablagerung von anthrakotischem Pigmentmaterial im Interstitium,
- chronisch obstruktive Atemwegserkrankungen durch konstante toxische Gewebereizung,
- Zerstörung der Alveolarwände mit nachfolgendem Lungenemphysem,
- Lungengefäßerkrankungen mit pulmonaler Hypertension und generalisierter Hypoxie,
- Pleuraerkrankungen,
- Präneoplasien und Krebserkrankungen – bevorzugt an Stellen mit hoher Schadstoffkonzentration^{74,83,225}.

Einer amerikanischen Studie zufolge wird die Vermutung geäußert, dass weltweit jährlich etwa 2,5 Millionen Menschen an den Folgen des inhalierten Zigarettenrauchs versterben⁷⁴. Asbestfasern wirken im Lungengewebe fibrosierend. Dies geschieht durch die chronische Entzündung, welche durch die ständige physikalische Reizung entsteht. Darüber hinaus wirken Asbestfasern karzinogen, indem sie direkt Chromosomenaberrationen der Lungenepithelzellen induzieren können¹¹. Außerdem wirken sie als Promotor, indem durch den chronischen Entzündungsreiz Zytokine und Wachstumsfaktoren aus den Makrophagen freigesetzt werden, was folglich einen Wachstumsvorteil für mutierte Zellen bedeutet^{80,264}.

Einige Autoren, u. a. Greenberg (1988), Lordi und Reichmann (1993), Vainio und Boffetta (1994) wiesen auf die überadditive Wirkung von Asbest und Rauchen hin^{80,152,264}.

Mit der Atemluft wird das ubiquitär vorkommende Gas Radon inkorporiert. Diese Belastung ist besonders stark bei beruflicher Exposition, wie sie z. B. im Uranbergbau vorkommt. Den Zerfallsreihen entsprechend zerfällt Uran unter Abgabe von α -Strahlung in radioaktive Tochterprodukte¹⁵³. Obgleich die genauen zellulären und molekularen Pathogenitätsmechanismen noch nicht vollständig geklärt sind, besitzt diese hochenergetische Strahlung zytotoxische und gentransformierende Eigenschaften auf die Zellen⁸⁶.

De Stefani et al. (1993) erklärten die pathogene Wirkung des Alkohols in der Karzinogenese mit der Veränderung des Metabolismus der Zelle durch das in alkoholo-

lischen Getränken enthaltene Ethanol, welches auch die vermehrte Aufnahme karzinogener Stoffe wie z. B. Nitrosamine oder Rauchpartikel begünstigt. Darüber hinaus können Giftstoffe wie Nitrosamine, Cadmium und Blei, die z. B. im Bier enthalten sind, in direktem Zusammenhang mit der Karzinomentstehung gesehen werden ⁴⁸.

2.5 Diagnostik

Bei Patienten mit Bronchialkarzinom hängen die Prognose und das individuelle Therapiekonzept ausschlaggebend von der möglichst frühzeitigen Definition des histologischen Typs und von der Tumorausdehnung ab.

Ziel der Diagnostik ist es einerseits, die entscheidenden 15–30% der Patienten mit NSCLC einer potenziell kurativen Operation zuzuführen, andererseits den Patienten mit SCLC die Chancen auf Lebensverlängerung und in seltenen Fällen der Heilung durch Polychemotherapie zukommen zu lassen. Patienten in fortgeschrittenen Stadien soll eine unnötige Operation erspart werden. Darüber hinaus sollen inoperable Patienten einer multimodalen Therapie zugeführt werden und Fälle mit infauster Prognose für eine palliative Therapie bestimmt werden ^{112,260}.

Meist wird die Verdachtsdiagnose Bronchialkarzinom aufgrund der klinischen Symptomatik und der Ergebnisse bildgebender Verfahren gestellt.

Die nachfolgende Diagnostik erfolgt nach Maßgabe eines Dreistufenplans und erfordert ein umfangreiches Untersuchungsprogramm, welches sich an der Belastbarkeit des Patienten und den voraussichtlich zu erwartenden therapeutischen Konsequenzen orientieren muss:

- obligatorische Sicherung der Diagnose durch histologische, klinische, radiologische und laborchemische Basisuntersuchungen,
- ergänzende Diagnostik zur Festlegung des (p)TNM-Stadiums (Kapitel 3.4.4),
- therapieorientierte Zusatzuntersuchungen und Operabilitäts-Diagnostik ^{260,287}.

Unter anderem gehören zur standardisierten Basisdiagnostik die Röntgendiagnostik, die Bronchoskopie mit Biopsie, die Mediastinoskopie, die Thorakoskopie, die Pleurapunktion, die Lungenperfusionsszintigrafie, die Lungenfunktionsdiagnostik und die Bestimmung von Tumormarkern sowie die Untersuchung auf paraneoplastische Syndrome. Darüber hinaus können molekularbiologische und DNA-analytische Methoden angewendet werden. Im Hinblick auf eventuelle Metastasierung beinhaltet die

erweiterte Diagnostik vor allem die Computertomografie, die Magnetresonanztomografie, die Sonografie, die Skelettszintigrafie und die Knochenmarkbiopsie^{54,83,287}.

2.6 Therapie

In den resezierbaren Stadien I und II (max. IIIA) ist die Operation beim NSCLC die potenziell kurative Therapie der Wahl. Während nur ausnahmsweise die Teil- und Segmentresektionen angewendet werden, kommen die (Bi-)Lobektomie, die Manschettenresektion und die Pneumektomie, einschließlich ihrer erweiterten Formen, standardmäßig zur Anwendung¹⁷⁵.

In bestimmten Fällen können die ausgedehnteren Stadien (IIIB und IV) einer palliativen, durch erweiterte Resektion eventuell sogar kurativen Operation zugeführt werden^{50,217}. Eine präoperative Radiochemotherapie wird wegen ihres Nutzens noch kontrovers diskutiert. Die bei den NSCLC häufig vorkommende Multidrugresistenz, gegenüber Zytostatika macht eine Chemotherapie insbesondere beim Plattenepithelkarzinom selten Erfolg versprechend²⁷².

Aufgrund der besonderen biologischen Eigenschaften der SCLC, hauptsächlich wegen der schnellen Zellverdoppelungszeit und der raschen Metastasierung, ist eine Operation selten angezeigt. Allerdings führt teilweise erst die intraoperative Diagnostik zur Klarheit über den Tumorzelltyp. Auf diese Weise befindet sich ein kleiner Anteil an SCLC in einem typischen Operationsgut. Operabel werden von einigen Autoren peripher gelegene SCLC in einem frühen Stadium angesehen⁹⁷. Hier ist eine anschließende Chemotherapie immer und eine Radiotherapie in bestimmten Fällen angezeigt. Eine Operation in fortgeschrittenen Stadien ist nicht indiziert. Hauptsächlich werden hier chemotherapeutische Schemata angewendet. In günstigen Fällen kann eine Radiochemotherapie potenziell kurativ beim SCLC angewendet werden¹⁶³.

Videoassistierte Thorakoskopie bzw. minimalinvasive Chirurgie sind neuere operationstechnologische Entwicklungen, allerdings (noch) mit beschränktem Indikationsspektrum. Zu den lokalen therapeutischen Maßnahmen gehören die endobronchiale Lasertherapie, die Afterloadingtherapie und die Stentimplantation. Oft ist die alleinige Anwendung eines bestimmten Therapieverfahrens, wie z. B. die chirurgische Therapie, die Strahlen- und die Chemotherapie, auch bei stadiengerechter Applikation hinsichtlich befriedigender Langzeitergebnisse nicht ausreichend. Man versucht daher

zunehmend diese Therapieansätze zu kombinieren und individuell im Sinne einer multimodalen Therapie im Einzelfall anzuwenden^{33,43,163,217,260,287}.

2.7 Prognose

Als weitgehend **gesichert** gelten folgende prognoserelevante Faktoren^{43,111,142,174}:

- pTNM-Stadium der Erkrankung und klinische Parameter,
- histologischer Tumorzelltyp,
- Geschlecht (bessere Prognose für die weiblichen Patienten).

Als zusätzlich **mögliche** prognoseassoziierte Parameter gelten¹⁴²:

- Aktivierung von Onkogenen (z. B. von *c-erbB2*, *K-ras*, *c-myc*),
- Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen (z. B. *p53*-Gen-Mutation),
- (Immun-)Histochemische Parameter (Tumormarker, Zytokeratine, Blutgruppenantigene, Glykoproteine, Tumorlektine usw.),
- Grad der Neovaskularisation im Tumorgewebe,
- zytophotometrische Prädiktoren wie DNA-Ploidiestatus der Tumorzellen und Strukturparameter des Tumorgewebes,
- Nachweis von Mikrometastasen im Knochenmark.

Im Prinzip ist die Prognose eines jeden Bronchialtumorpatienten ein individueller Parameter und lässt sich nur grob in bestehende Schemata einordnen. Daher steht die genaue Beachtung der jeweils beeinflussenden Faktoren im Vordergrund, um hinsichtlich einer für den Patienten besseren Prognose eine möglichst optimale Therapie zu erstellen. Dazu gehört eine frühzeitige Diagnosesicherung durch die Verfeinerung der Charakterisierung des individuellen Tumorleidens. Entscheidend ist eine Bestimmung der Eigenschaften hinsichtlich einer möglichen Abgrenzung von SCLC und NSCLC sowie von primären Bronchialkarzinomen und Metastasen^{6,122,123}.

Aufgrund der Vielfalt pulmonaler Neoplasien ist es nicht immer einfach, korrekte Diagnosen zu stellen, da man in ungefähr 30% der Fälle bei Lungentumoren eine Tumorpheterogenität vorfindet. Bereiche mit Merkmalen eines anderen histologischen Tumortyps, Subtyps oder Differenzierungsgrads finden sich häufig in dominierenden Differenzierungsmustern^{174,272}.

Entscheidend für die Prognose sind der Tumorzelltyp, der Differenzierungsgrad und das pTNM-Stadium, insbesondere die Lymphknotenmetastasierung^{16,43,174}. Ferner sind besonders klinische Daten wie Alter, Geschlecht und Tumolvolumen sowie der

Karnofsky-Index und der Gewichtsverlust bedeutsam^{30,115,119,242}. Darüber hinaus sind auch für das Bronchialkarzinom viele weitere prognoserelevante Faktoren entdeckt worden, von denen einige bereits klinisch erprobt und etabliert sind. Erst die klinische Erprobung der teilweise kontroversen Studienergebnisse wird deren Relevanz belegen können²⁴².

Tumorzellen unterscheiden sich von gesunden Zellen durch ihre morphologischen, biologischen und biochemischen Eigenschaften. Hinsichtlich dieser Eigenschaften ist es möglich, diese Unterschiede genau zu definieren und die Zellen zu charakterisieren. Folgende verschiedene Forschungsansätze sollen kurz erläutert werden:

2.7.1 Histopathologische Aspekte

Zur histopathologischen Beurteilung der Präparate gehören die Klassifizierung der Tumorzelltypen in ihrer Heterogenität, ihr Differenzierungsgrad, die Tumervaskularisation und die Infiltration der Lymphknoten¹³.

Mit der Erfassung der Ploidie von Tumorzellen mittels morphologischer Diagnostikverfahren, wie Durchfluss- und Bildzytophotometrie, wird in diesem Kontext eine Verbesserung der Diagnostik verschiedener Malignome angestrebt²⁸⁷. Aufgrund der Erfahrung, dass die Malignität mit einer Veränderung des DNA-Gehalts einer Zelle korreliert, ermöglicht die Messung des nukleären DNA-Gehalts Rückschlüsse auf die Dignität einer Neoplasie. Böcking (1983) konnte anhand der bildzytophotometrischen Diagnostik benigne und maligne Prostataveränderungen unterscheiden²⁵. Besonders sensitiv waren dabei die *5c exceeding rate* und der *2c deviation index*. Ferner zeigten weitere Untersuchungen an verschiedenen Tumoren die Möglichkeit, Rückschlüsse auf die maligne Potenz der Veränderungen zu ziehen^{25,26}. An metastasierenden Adenokarzinomen der Lunge wiesen Kayser und Stute (1989) einen höheren DNA-Gehalt im Vergleich zu primären Tumoren nach¹³¹. Eine signifikant höhere Metastasierungsrate und eine geringere 5-Jahres-Überlebensrate fanden Schimming et al. (1998) bei bildzytophotometrisch aneuploiden Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle²²³. Betreffend der Prognose erscheinen insbesondere der Anteil der proliferierenden Zellen, die Anzahl der Stammlinien und der Anteil der Zellen mit einer IOD von mehr als 5c sowie die syntaktischen Strukturparameter MST-Entropie und Entropiefluss aussagekräftig^{30,115}. Mithilfe eines DNA-Häufigkeitshistogramm besteht die Möglichkeit, die Diagnose einer manifesten Krebserkrankung abzusichern

^{26,27}. Mindestens 70–80% der kleinzelligen Bronchialkarzinome und 40–90% der Bronchialkarzinome des Plattenepithel- und des Adenokarzinomtyps zeigen eine Aneuploidie ²⁶⁰. Patienten mit aneuploiden Tumoren verstarben wesentlich früher, als solche mit diploiden Tumoren. Auch findet sich bei aneuploiden Tumoren eine Tendenz zur häufigeren Metastasierung ²⁷². Grundsätzlich kann hinsichtlich der Prognose des Bronchialkarzinoms, besonders des NSCLC, wie nachfolgend beschrieben, unterschieden werden ^{242,253,260}.

2.7.2 (Immun-) Histochemische Parameter

Unabhängig vom Umgebungsgewebe zeigen maligne Zellen ein unkontrolliertes Wachstum. Tumorzellen verfügen z. B. über andere Zelloberflächenrezeptoren und zeigen charakteristische Veränderungen im Bestand ihrer Glykokonjugate und Tumorlektine, belegt durch Forschungen u. a. von Oberholzer et al. (1988), Gabius et al. (1995) und von Kayser und Gabius (1997) ^{73,120,186}. Daraus leiten sich spezifische histo- und immunhistochemische Parameter ab, zu denen charakteristische Antigene, Zytokeratine und (neuro)endokrine Marker gehören ²⁶⁰. Auch bei Malignomen der Lunge zeigen sich hier Möglichkeiten der Prognoseverbesserung.

Zu den molekularbiologischen und -genetischen Tumorcharakteristika gehören unter anderem die umfangreich untersuchten Onkogene und Tumorsuppressorgene. Schlechtere Prognosen manifestieren sich beispielsweise beim Adenokarzinom durch Aktivierung des *K-ras*-Onkogens und bei den SCLC durch Amplifikation des *c-myc*-Gens. Bei Auftreten des Tumorsuppressorgenprodukts p53 ist die allgemein ungünstigere Prognose bekannt ^{210,260,287}. Überdies finden sich bei Bronchialkarzinomen multiple genetische Abweichungen. In ungefähr 45% der NSCLC treten Deletionen und nicht balancierte Translokationen des Chromosoms 3 auf, ebenso bei 90% der SCLC, hier aber zusätzlich auch an Chromosom 7 und 13 ^{111,174,287}.

Ferner stehen in diesem Zusammenhang Erkenntnisse über Wachstumsfaktoren, spezifische Zelloberflächenrezeptoren, Blutgruppenantigenexpression und DNA-Index mit S- und G2-Phase-Fractionen. Es ist bekannt, dass sich die Expression von Blutgruppenantigen A prognostisch günstig und die von H-Blutgruppenantigenen ungünstig manifestiert ²⁶⁰.

2.8 Syntaktische Strukturanalyse

Jedes gesunde Gewebe einer Spezies besitzt eine in sich konstante und spezifische Anordnung seiner Zellen. Jene bestimmte Anordnung charakterisiert das betreffende Zellsystem und ermöglicht so die jeweilige physiologische Organfunktion im Organismus. Dementsprechend wird im mikroskopischen Bild dieses jeweils typische Ordnungsprinzip als Organstruktur (Textur) erkennbar. Bei Veränderungen hinsichtlich Struktur und Feinbau des Gewebes, insbesondere bei Veränderungen der spezifischen Zellabstände, kann es zu pathologischen Veränderungen des Zellsystems und der Organfunktion kommen. Zur Veränderung oder gar Zerstörung der spezifischen Gewebestruktur kommt es zum Beispiel einerseits bei schweren inflammatorischen Prozessen und andererseits bei benignen und malignen Neoplasien.

Erst seit der Einführung leistungsfähiger Computer wurde die syntaktische Strukturanalyse (SSA) auch in der analytischen Pathologie etabliert. In anderen Disziplinen, wie u. a. in der Physik, in der Chemie und in der Geografie wird sie schon seit Langem angewandt. Die SSA ist definiert als eine auf Nachbarschaftsbeziehungen von frei wählbaren Basiselementen beruhende Bildbeschreibung^{109,162,266}. Die Untersuchungen von Kayser et al. (1996) zeigten, dass die syntaktische Strukturanalyse die grundlegenden Parameter einer Gewebetextur, unabhängig von den Eigenschaften ihrer Einzelzellen, beschreiben kann¹¹⁵.

2.8.1 Grundlagen der syntaktischen Strukturanalyse

Der Bildausschnitt eines histologischen Gewebeschnitts ist ein strukturell definierter zweidimensionaler Raum, der auf zwei grundsätzlich unterschiedliche Arten analysiert werden kann. Einerseits lassen sich die Eigenschaften der Zellen, wie zum Beispiel ihr Färbeverhalten, analysieren, andererseits auch die Abstände der Zellen untereinander^{124,129}.

Als kleinste zu betrachtende Struktur steht die Einzelzelle. Es stellt sich nun die Frage nach der unterschiedlichen Verteilung dieser Strukturen (z. B. angeordnet in adenoiden Strukturen). Nun lassen sich kleinste, untereinander verbundene Strukturen räumlich vergleichen (z. B. Abstände zwischen adenoiden Strukturen). Es ergeben sich folgende Definitionen:

2.8.1.1 Strukturen 1. Ordnung

Man bestimmt Strukturen erster Ordnung, indem man ihre Untereinheiten (z. B. Kerngröße, etc.), ihre Eigenschaften selbst (z. B. Färbeverhalten etc.), sowie die Beziehung zu den Nachbarstrukturen misst ¹³³.

2.8.1.2 Strukturen 2. Ordnung

Die räumliche Beziehung der Strukturen erster Ordnung analysiert die Graphentheorie ¹³⁰. Durch die Vorgabe von oberen und unteren Grenzwerten der Zellabstände können benachbarte Zellen von anderen abgegrenzt werden, welche wiederum einem zusammenhängenden Verband zugeordnet werden können. Diese Verbände der Zellen werden jetzt nach den Eigenschaften der einzelnen Zellen (z. B. Färbeverhalten), den Eigenschaften dieser Strukturen 2. Ordnung selbst (z. B. Ausdehnung) und der Beziehung der benachbarten Strukturen 2. Ordnung zueinander (z. B. Abstand) untersucht.

2.8.1.3 Strukturen 3. Ordnung

Durch die Darstellung von Clustern übereinstimmender Strukturen 2. Ordnung kann deren Ausdehnung bestimmt werden. Beispielsweise lassen diese im Falle von Drüsengewebe adenoide Strukturen erkennen. Analog lässt sich dieses Verfahren für Strukturen höherer Ordnung fortführen ¹³⁰.

Die Analyse der geometrischen Verteilung der einzelnen Zellen wird mithilfe der Graphentheorie vorgenommen ¹³⁰. Die Zellen (Knoten) werden zu einem kompletten Graphen verbunden, welcher sämtliche Zellen enthält. Nun können Verbindungen, die den kleinsten durchschnittlichen Abstand haben, definiert werden. Wenn der kürzeste Abstand jeweils als Verbindung definiert wird, kann nun der *minimum spanning tree* (MST) berechnet werden ¹³⁰. Dieser entspricht den Strukturen 2. Ordnung. Die Berechnung dieser MST-Strukturen erfolgt nach der interaktiven Bestimmung der Strukturen 1. Ordnung (Tumorzellen) unter Beziehung der Koordinaten des jeweiligen Zellkerns. Der MST wird als Attributsvektor bestimmt. Die kleinsten Abstände betragen 4 µm (Strukturen 1. Ordnung) und die größten zulässigen Abstände 30 µm. Dies entspricht dem kleinsten Durchmesser von Tumordrüsen (Strukturen 3. Ordnung) ¹²⁹.

Nachdem diese Strukturen mathematisch erfasst worden sind, erfolgt ihr Vergleich untereinander. Der Vorteil des strukturellen Vergleichs des MST ist die Unabhängigkeit von möglicher Ungleichverteilung einzelner Tumorstrukturen ¹²⁹.

Werden die MST-Strukturen mit dem nativen Gewebe, (z. B. Lunge) verglichen, so lässt sich hieraus eine Abweichung von der strukturellen Norm ermitteln ¹³⁰. Diese wird als strukturelle Entropie ($E(MST)$) bezeichnet und beschreibt den Grad der „Entfernung“ (Entdifferenzierung) vom ursprünglichen Gewebe. Je stärker die Entdifferenzierung, umso größer ist die Entropie ¹³⁰ und damit in der Regel der Malignitätsgrad.

Nun lässt sich nach den Onsager Gleichungen unter thermodynamischen Aspekten aus der Entropie der Entropiefluss (*current of entropy*) ermitteln ^{120,121}.

Ein Tumor wird demnach als thermodynamisch offenes System betrachtet, welches in ein zweites thermodynamisch offenes System, das Wirtsgewebe, eingebettet ist und irreversible Wärme erzeugt, die über die Tumoroberfläche abgegeben werden muss. Der Entropiefluss ($EF(MST)$) misst folglich die „biologische Aktivität“ des Tumors, welche über die abzuführende Wärme reflektiert wird. Jeder lebende Organismus besteht aus einer Vielzahl solcher offenen Systeme, entweder in hierarchischer Ordnung oder als eigenständige nachbarschaftliche Systeme. Nach Onsager ist der Entropiefluss minimal (oder 0), je näher (oder gleich) das System dem stationären Zustand der Umgebung ist ¹²¹. Das bedeutet, dass ein thermodynamisch offenes System den Entropiefluss zu minimieren versucht. Daraus folgt, dass ein thermodynamisch offenes System umso weiter von seinem Gleichgewicht entfernt ist, je größer der Tumor und damit sein Entropiefluss ist. Mit steigendem pTNM-Stadium und steigendem Lymphknotenstatus verstärkt sich der Entropiefluss ^{115,120,125,126,129,134}.

2.8.2 Berechnung der MST-Entropie und des Entropieflusses

Ein Maß für die Homogenität zwischen zwei benachbarten so genannten *basic structural units* (z. B. Tumorzellen) ist die strukturbezogene Entropie ($E(\text{MST})$). In der Immunhistochemie wird sie angewendet, indem der Zellabstand und die Färbeintensität nach folgender Formel berechnet werden können ¹²⁵:

$$E(\text{MST}) = C \cdot \sum \left\{ \left(\frac{dr}{dr_m} \right)^2 + \left(\frac{di}{i_m} \right)^2 \right\}$$

- C Konstante
- dr Abstand zwischen benachbarten Tumorzellen (*center of gravity*)
- dr_m mittlerer Abstand benachbarter Tumorzellen
- di Unterschied der Färbeintensität benachbarter Zellen je nach Markersubstanz
- i_m mittlere Färbeintensität der Markersubstanz

$E(\text{MST})$ wird Null, wenn alle Zellen das gleiche Färbeverhalten zeigen und alle Zellen gleiche Abstände zueinander einnehmen, unabhängig von Art und Struktur, welche als Kreis, Säule, Baum oder Linie vorliegen können ^{120,121}.

Das Maß für die „produzierte Entropie“, die über die Oberfläche eines definierten Systems abgegeben wird, z. B. über die äußere und innere Tumoroberfläche, ist der strukturelle Entropiefluss ($EF(\text{MST})$).

Er beschreibt die Zu- oder Abnahme der strukturellen Entropie eines Systems in Relation zum umgebenden Gewebe und wird folgendermaßen berechnet ¹²¹:

$$EF(\text{MST}) = \frac{E(\text{MST}) \cdot PA}{(S_v + S_s)}$$

- PA proliferative Aktivität, z. B. Prozent der proliferierenden Tumorzellen im Verhältnis zum Tumolvolumen
- S_v innere (vaskuläre) Tumoroberfläche, errechnet aus dem Verhältnis von Länge und Flächenfraktion der Gefäße
- S_s äußere (makroskopische) Tumoroberfläche, errechnet aus den drei größten perpendicularen Durchmessern des Tumors

Unter Annahme eines kugelförmigen Wachstums konnte somit eine recht gute Annäherung des Tumolvolumens und der Tumoroberfläche erreicht werden ¹¹⁷.

Nach folgender Formel erfolgt unter Berücksichtigung von proliferations- und vaskularisationsbezogenen Parametern die Berechnung des Entropieflusses (EF(MST)) aus der strukturellen Entropie (E(MST)) ¹²⁸:

$$EF(MST) = \frac{E(MST) \cdot (\% + nuc)(Tu - rad / DisTZ)^3}{(VasLa) \cdot (Tu - rad)^3 + (Tu - rad)^2}$$

- %+nuc Anteil (%) der proliferativ aktiven Tumorzellen
- Tu-rad (µm) Tumorradius
- DisTZ (µm) Abstand der Tumorzellen (Zellkerne)
- VasLa (‰) Gefäßumfangfraktion

2.8.3 Minimum Spanning Tree

Die Elemente einer histologischen Struktur sind einerseits quantitativ messbar, zum anderen lassen sie sich anhand ihrer geometrischen Anordnung zueinander beschreiben. Grundlagen der mathematischen Überlegungen gehen auf die Algorithmen von Voronoi (1902) ²⁷³ und O'Callaghan (1975) ¹⁸⁷ zurück. Mittels dieser Verfahren ist es möglich, die geometrischen Parameter zu erfassen und diese mit anderen Faktoren in Beziehung zu setzen ^{28,120,131,266}.

Ein Graph (G) ist definiert als geordnetes Paar von nicht verbundenen Mengen (V, E) in der Art, dass E eine Teilmenge des Produkts V x V, das heißt, der Punktpaare ist. Dabei wird die Menge V als Vertices (Punkte) und die von E als Edges (Kanten) bezeichnet. Der Subgraph von (V, E) ist ein Graph (V', E') mit V' ⊂ V und E' ⊂ E. Ein verbundener Subgraph, welcher jeden Vertex (Punkt) des Ursprungsgraphen enthält und keine Schleifen aufzeigt, wird als aufspannender Baum bezeichnet. Sind die Kanten des Graphen gewichtet, so definiert sich ein minimal aufspannender Baum (MST) als einen Baum, dessen Summe der Gewichte den geringsten Wert aufweist. Man definiert für jeden Gewebeschnitt T auf dem Objektträger einen Graphen G_T = (V_T, E_T) wie folgt:

V_T entspricht der Menge der angefärbten Tumorzellkerne. Zwei Punkte von V_T werden durch eine Kante (ein Element von E_T) verbunden, wenn folgende Bedingungen erfüllt sind^{28,109,126,129,130}:

- Die Zellkerne sind benachbart. Als „benachbarte“ Zellkerne bezeichnet man Tumorzellkerne, in deren Zwischenraum sich keine weiteren Tumorzellkerne befinden.
- Die Nachbarzellkerne müssen sich innerhalb eines definierten maximalen Abstands d befinden.
- Der Nachbarzellkern darf sich nicht hinter einem anderen Zellkern befinden, das bedeutet, die Zellkerne dürfen sich nicht überlappen.

Den Kanten des Graphen G_T werden als Gewichte die euklidischen Abstände (in μm) der jeweiligen Endpunkte zugeordnet. In dem auf diese Weise definierten Graphen wird mithilfe eines Computerprogramms ein *minimum spanning tree* (MST)^{109,120} gebildet. Sofern der MST nicht eindeutig bestimmt ist, kann das Ergebnis vom Startpunkt des Algorithmus abhängen. Mithilfe des MST lässt sich für einen Tumorzellverband auf dem Gewebeschnitt unter anderem ein Maß für den Gesamtabstand (definiert als Gesamtgewicht aller Kanten des MST) berechnen^{109,120,124}. Mittels dieser Technik können z. B. die euklidischen Abstände (in μm) zwischen den proliferierenden Tumorzellkernen bzw. den Tumorzellkernen mit einer IOD > 5c gemessen werden^{125,129,130}. Auch biologische Charakteristika können zur Definition der „gleichen“ Zellart herangezogen werden, so z. B. proliferierende Tumorzellen, Tumorzellen mit gleicher Antigenstruktur, Tumorzellen gleicher Größe oder Tumorzellen mit einem abnormen Chromosomensatz (IOD > 5c). Die Vorzüge dieser Verfahrensweise liegen:

- in ihrer Unempfindlichkeit gegenüber den zugrunde liegenden Strukturen, unabhängig von Iso- oder Anisotropie,
- in der einfachen Umsetzbarkeit des Algorithmus in ein Computerprogramm,
- in der relativen Unabhängigkeit von Fixations- und Schrumpfungartefakten des histologischen Materials,
- in der nur geringen Schnittdicke, auch bei Messungen von Strukturen höherer Ordnung, wodurch Überlagerungseffekte vermieden werden können^{109,110,129,130,134,215,266}.

2.8.4 Forschungsstand MST

In einem gesunden Gewebe ist die Anordnung und Regularität der nachbarschaftlichen Strukturnetze messbar größer als in einem unstrukturierten entarteten Gewebe. Anhand der syntaktischen Strukturanalyse ist eine prognostisch sinnvolle schnelle Analyse der Gewebestruktur möglich. Momentan findet sie ihren Anwendungsbereich betreffend Fragestellungen in der pathologischen Diagnostik und der Tumordiagnose ¹¹⁵. Auch die Messung dieser Strukturen unterliegt ebenso wie andere quantitative Techniken dem Einfluss von Störfaktoren, welche u. a. sein können:

- der Einfluss der Aufbereitungs- und Färbetechnik,
- die Vermessung eines dreidimensionalen Raums in zweidimensionaler Ebene,
- die Abhängigkeit von der Bildauflösung,
- die Fehlberechnung im Randbereich des Präparats.

Diese Effekte lassen sich durch Einhaltung von Richtlinien zur Aufbereitung der Präparate und Messung einer ausreichenden Punktmenge pro Einzelbild minimieren ²⁶⁶.

Bereits 1989 fand Kayser bei seinen Untersuchungen von Kolonschleimhaut verschiedener Dignitätsstadien, das heißt, von gesundem Gewebe bis hin zum Adenokarzinom, bedeutende Unterschiede. Aufgrund der durch diese Studien erhaltenen Parameter ist nun eine Zuordnung zu den jeweiligen Diagnosen möglich. Folglich stellt die MST-syntaktische Strukturanalyse ein sicheres, automatisches Messverfahren für Nachbarschaftsbeziehungen von Zellen in einem Gewebeverband dar, dessen Bedeutung und Anwendung stetig zunimmt ^{109,129}.

Rodenacker et al. (1988) stellten bei der Analyse der Parameter von Plattenepithelien fest, dass es anhand der Graphenmerkmale möglich ist, Veränderungen in der Gewebearchitektur empfindlich zu erfassen. Hierbei differenzierten sie eine leichte, eine mittelschwere sowie eine schwere Dysplasie und das Carcinoma in situ ²¹⁵.

Anhand fortgeschrittener Ovarialkarzinome prüften Brinkhuis et al. (1997) die Robustheit der MST-Variablen und fanden in der syntaktischen Strukturanalyse eine einfache, schnelle und gut reproduzierbare Zusatzmethode für ein exaktes histologisches Tumorgrading ³⁴.

Beim primären Bronchialkarzinom fanden Kayser et al. (1993) eine Signifikanz der MST-Werte betreffend der Differenzierung von Tumorleiden mit negativem und positivem Lymphknotenstatus ¹³⁴.

Vor allem hinsichtlich der Klassifikation heterogener Gewebestrukturen und des Gratings wurde von vielen Autoren die Nützlichkeit der syntaktischen Strukturanalyse und der MST-Graphentheorie beschrieben ¹²⁹. Speziell bei Bronchialkarzinomen haben die Indizes $E(MST)$ und $EF(MST)$ ihre prognostische Signifikanz gezeigt. Tumoren, welche einen hohen Entropiefluss zeigen, führen zu einer schlechteren Prognose für die Patienten ^{115,126}.

In absteigender Reihenfolge beschrieben Kayser et al. (1996) die Aussagekraft histozytometrischer und anderer Prognoseparameter für das Bronchialkarzinom:

- zytophotometrische Parameter (u. a. S-Phasen-Fraktion, Anteil der > 5c-Zellen, Anzahl der Stammlinien),
- histozytometrische Parameter (u. a. Entropiefluss, Entropie, Abstand der Tumorzellen),
- Bindung und Anwesenheit von MIF (macrophage migration inhibitory factor) und SAR (sarcolectin),
- Trisaccharidbindung (Blutgruppen-Antigen A und H),
- klinische Parameter (pN-Stadium, pT-Stadium, Tumorzelltyp) ¹¹⁵.

3 Material und Methoden

3.1 Patienten

Für diese Studie wurde das histologische Gewebematerial der in der Thoraxklinik Heidelberg und in der Klinik für Chirurgie der Fakultät für Medizin der Universität Szeged (Ungarn) zwischen dem 01. Januar 1990 und dem 31. Dezember 1995 operativ versorgten Patienten gesichtet.

In die Studie aufgenommen wurden ausschließlich primäre Bronchialtumoren der vier Haupttypen: Adenokarzinom, Plattenepithelkarzinom, großzelliges und kleinzelliges Bronchialkarzinom. Weitere Bedingung war die komplette operative Resektion des Tumorgewebes (R0-Situation) sowie die histopathologische Untersuchung und Diagnosestellung. Diese Kriterien erfüllten 494 Patienten. Im Laufe der Auswertung kamen als weitere Ausschlusskriterien u. a. nicht eruierbare klinische Daten und nicht verfolgbare Überlebenszeiten der Patienten hinzu. Die Operationspräparate von insgesamt 494 Patienten wurden zytophotometrisch ausgemessen und deskriptiv beschrieben. Nach Ausschluss aller Negativkriterien wurden die Daten von 480 Patienten in die Überlebensstatistik aufgenommen.

3.2 Histologisches Material

Die operativ gewonnenen Tumorpräparate wurden in gepuffertem Formalin (8%) fixiert und seriell aufgearbeitet. Es wurden der maximale Tumordurchmesser, das pTNM-Stadium und der Tumorzelltyp anhand von HE-, PAS-, Sirius-, kollagen-, und immunhistochemisch, gefärbten Schnittpräparaten bestimmt. Zusätzlich wurden von jedem Tumorareal immunhistochemisch (neuroendokrine-, epitheliale- und Tumormarker) gefärbte Schnittpräparate angefertigt. Die Sichtung und die computergestützte zytophotometrische Auswertung der Präparate fanden ungefähr zeitgleich zur histopathologischen Diagnosestellung statt.

3.3 Klinische Patientendaten

Die notwendigen klinischen Patientendaten konnten anhand der Krankenakten und des Archivmaterials der Thoraxklinik Heidelberg und der Klinik für Chirurgie der medizinischen Fakultät der Universität Szeged ermittelt werden. Alle Patienten wurden zur Evaluierung der Überlebenszeiten in regelmäßigen Abständen über die Kontaktaufnahme zu den behandelnden Haus- und Fachärzten nachverfolgt.

3.3.1 Alter und Geschlecht

Als Berechnungsbasis der Überlebenszeiten wurde das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Operation festgehalten und das Geschlecht der Patienten dokumentiert.

3.3.2 Tumorlokalisation

Die Tumorlokalisation wurde nach anatomischen Gesichtspunkten der Lunge, z. B. rechte ganze Lunge, rechter Oberlappen, Mittellappen (rechts), rechter Ober- und Mittellappen, rechter Unter- und Mittellappen sowie linke ganze Lunge, linker Oberlappen, Lingula (links), linker Unterlappen, linker Oberlappen und Lingula, linker Unterlappen und Lingula aufgenommen.

Verfolgt man die Tumorlokalisation hinsichtlich der Seitenzugehörigkeit, so ist zu beachten, dass die Volumina und Gewichte der rechten Lunge im Vergleich zur linken Lunge physiologisch größer sind. Anhand umfangreichen Autopsiematerials gesunder Lungen, welches über Jahrzehnte hinweg diesbezüglich ausgewertet wurde, dokumentierte Kayser (1987) alters- und geschlechtsspezifische Werte¹⁰⁸. Basierend auf diesen Untersuchungen konnte der Faktor 1,25 ermittelt werden, um welchen die rechte Lunge im Mittel größer ist, als die linke Lunge. Mit diesem Multiplikator für die linke Lunge ist es möglich, die relativen Größenunterschiede beider Lungen statistisch auszugleichen.

3.3.3 Tumorage

Die Tumorage im Bronchialsystem wurde nach zentraler bzw. peripherer Lage definiert.

3.3.4 Resektat- und Tumorumfängen

Bei den operativ gewonnenen Präparaten wurde das Volumen nach der größten Ausdehnung des Resektats in Höhe (a), Breite (b) und Tiefe (c) nach folgender Formel errechnet:

$$V_{\text{Res}} = \frac{a \cdot b \cdot c}{2}$$

Das Tumolvolumen innerhalb des Resektats wurde durch Messung seiner größten Ausdehnungen in drei Ebenen (d_1 , d_2 , d_3) bestimmt. Diese Werte wurden gemittelt, um einen durchschnittlichen Radius r zu erhalten:

$$r = \frac{\left(\frac{d_1 + d_2 + d_3}{3} \right)}{2}$$

Aufgrund des so bestimmten Radius wurde unter der Annahme eines kugelförmigen Wachstums ein so genanntes theoretisches Tumolvolumen V berechnet:

$$V_{\text{Tum}} = \frac{4}{3} \pi \cdot r^3$$

3.4 Tumorzelltypen und Pathoanatomie

In dieser Studie wurden ausschließlich primäre Bronchialkarzinome der vier Hauptgruppen entsprechend der WHO-Klassifikation untersucht. Diese sind das Adenokarzinom, das Plattenepithelkarzinom, das großzellige und das kleinzellige Bronchialkarzinom.

Entsprechend der WHO-Klassifikation erfolgte die histologische Bestimmung des Tumortyps nach dem dominierenden Anteil der Zellpopulation^{260,263}.

Hierbei werden unterschieden:

3.4.1 Differenzierte Karzinome

- **Plattenepithelkarzinom:** (epidermoidales Karzinom) und seine spindelförmige Variante. *Merkmale:* epidermoidale Texturen, Interzellularbrücken und Verhornung.
- **Adenokarzinom:** (azinär, papillär, solide, bronchoalveolär). *Merkmale:* tubuläre, azinäre oder papilläre Strukturen mit und ohne Schleimbildung.

3.4.2 Undifferenzierte Karzinome

- **Kleinzelliges (anaplastisches) Bronchialkarzinom** (Haferzelltyp, Intermediärtyp) sowie jedes differenzierte Karzinom mit kleinzelligen Anteilen. *Merkmale:* kleine Tumorzellen mit weitgehend regelmäßigen runden oder ovalen, hyperchromatischen Kernen und undeutlichen Nukleolen, schmalem Zytoplasmasaum und PAS-negativem Zytoplasma; Molding-Phänomen.
- **Großzelliges (anaplastisches) Bronchialkarzinom** (Riesenzellkarzinom, Klarzellkarzinom). *Merkmale:* Charakteristika der Plattenepithelkarzinome, der Adenokarzinome sowie der kleinzelligen Karzinome fehlen; der Standardtyp besteht aus großen Zellen mit reichlich azidophilem, PAS-negativem Zytoplasma, deutliche Zellgrenzen, große atypische Kerne mit prominenten Nukleolen.

3.4.3 Stadieneinteilung des kleinzelligen Bronchialkarzinoms

Die Stadieneinteilung nach pTNM wurde auch für das kleinzellige Bronchialkarzinom verwendet, um eine einheitliche Auswertung des Materials zu gewährleisten. Auf die sonst übliche Klassifizierung (*limited* -, *extensive disease*) wurde verzichtet, da es sich ausschließlich um operierte Fälle handelt.

3.4.4 TNM-Staging und R-Klassifikation

Ursprünglich beschrieb das TNM-System des Bronchialkarzinoms die anatomische Tumorausdehnung des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms vor der Therapie. Hinsichtlich seiner Anwendbarkeit auf das kleinzellige Bronchialkarzinom wurde das TNM-System 1987 modifiziert. Seither wird die TNM-Klassifikation auch immer häufiger beim kleinzelligen Karzinom angewendet.

Man unterscheidet zwischen klinischer, prätherapeutischer TNM- und histopathologischer, postoperativer pTNM-Klassifikation. Beim Bronchialkarzinom entsprechen sich diese Kategorien jeweils ²⁵⁵.

Das Patientengut wurde zum Zeitpunkt der Operation nach der pTNM-Klassifikation des Jahres 1987 gruppiert. In dieser Arbeit wurde eine Neuklassifikation nach dem Schema des Jahres 1997 vorgenommen und verwendet.

Tabelle 6: Definition der pT-Stadien nach UICC 1997a, (T = Primärtumor)

| Einteilung | Kennzeichen |
|------------------------|--|
| pTX | Primärtumor kann nicht beurteilt werden, oder Nachweis von malignen Zellen im Sputum oder bei Bronchialspülungen, jedoch Tumor weder radiologisch noch bronchoskopisch sichtbar |
| pT0 | kein Anzeichen für einen Primärtumor |
| pT_{is} | Carcinoma in situ (Oberflächenkarzinom, Basalmembran intakt) |
| pT1 | Tumorausdehnung ≤ 3 cm, keine Infiltration, Hauptbronchus frei |
| pT2 | Mindestens eines der folgenden Kennzeichen: Tumor > 3 cm, Befall des Hauptbronchus ≥ 2 cm distal der Carina, Invasion der viszeralen Pleura, Atelektase möglich oder obstruktive Entzündung bis zum Hilus, aber nicht der ganzen Lunge |
| pT3 | Tumor jeder Größe mit Befall von Brustwand, Diaphragma, parietalem Perikard oder mediastinaler Pleura, Hauptbronchus < 2 cm distal der Carina befallen, Carina nicht befallen, komplette Atelektase, bzw. obstruktive Pneumonie der ganzen Lunge möglich |
| pT4 | Tumor jeder Größe mit Infiltration von Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Carina, Trachea, Oesophagus, Wirbelkörper, getrennte Tumorherde im selben Lappen, maligner Pleuraerguss möglich |

Tabelle 7: Definition der pN-Stadien nach UICC 1997a (N = Lymphknoten)

| Einteilung | Kennzeichen |
|------------|---|
| pNX | regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden |
| pN0 | keine regionären Lymphknotenmetastasen |
| pN1 | ipsilaterale peribronchiale Lymphknoten und/oder ipsilateraler Hiluslymphknoten befallen (einschließlich einer direkten Ausbreitung des Primärtumors) |
| pN2 | ipsilaterale mediastinale/subcarinäre Lymphknoten befallen |
| pN3 | kontralaterale mediastinale/hiläre, ipsi- oder kontralaterale Skalenus- oder supra-klavikuläre Lymphknoten befallen |

Tabelle 8: Definition der pM-Stadien nach UICC 1997a (M = Fernmetastasen)

| Einteilung | Kennzeichen |
|------------|--|
| pMX | das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden |
| pM0 | keine Fernmetastasen |
| pM1 | Fernmetastasen, einschließlich getrennter Tumorherde in einem anderen Lungenlappen, Fernmetastasen häufig in der Leber |

Residualtumor-(R-)Klassifikation

Die R-Klassifikation erfasst den Tumorstatus nach der Behandlung, während die TNM- und pTNM-Klassifikation die anatomische Ausbreitung des Tumors vor der Behandlung beschreiben. Die operative Radikalität wird bei der histologischen Untersuchung nach den Richtlinien des *American Joint Committee* (AJC) bewertet:

- **R0** kein Residualtumor nachweisbar (weder makro- noch mikroskopisch),
- **R1** histologisch Residualtumor in der Resektionsebene erkennbar (mikroskopischer Residualtumor),
- **R2** makroskopisch Tumorgewebe *in situ* verblieben (makroskopischer Residualtumor).

Es wurden nur Fälle mit R0 Klassifizierung in die Studie einbezogen.

3.5 Vaskularisation

3.5.1 Darstellung der Blutgefäße

Das genaue Färbeverfahren ist in den Kapiteln 3.8.2 und 3.8.3 beschrieben. Durch eine Gegenfärbung mit Kernechtrot-Aluminiumsulfat-Lösung wurden die Tumorzellkerne markiert. Positive und negative Kontrollen wurden wie üblich zeitgleich durchgeführt. Als Positivkontrolle wurden Schnittpräparate gefärbt, von denen bekannt war, dass sie Blutgefäße enthielten. Die Negativkontrolle resultierte aus dem Weglassen des ersten Antikörpers. Als Tumorgefäße wurden alle Blutgefäße definiert, welche innerhalb des Tumorbereichs lagen, zu ihnen zählten neoplastische Arterien und Venen einschließlich der originären Gefäße des Lungeninterstitiums. Sie alle werden durch immunhistochemische Färbung (dunkelbraune Farbe) identifiziert. Die

genaue Verfahrensweise während des Messvorgangs ist in Kapitel 3.8.5 beschrieben.

3.6 Lymphknotenstationen

Dieser Studie liegt die Einteilung des Lymphknotenschemas nach Naruke¹⁸¹ zugrunde, welches eine leicht modifizierte Form des UICC-Schemas ist. Dieses bezeichnet ipsilaterale Lymphknoten der Stationen 1–3 als N1-Lymphknoten und die ipsilateralen Lymphknoten der Stationen 4–9 als N2-Lymphknoten. Alle kontralateralen Lymphknoten ordnet man den N3-Lymphknoten zu, ebenso alle sonstigen ipsi- oder kontralateralen Lymphknoten. Es wurden in dieser Studie folgende Lymphknotenstationen des Lymphknotenschemas nach Naruke^{181,182} im Einzelnen untersucht:

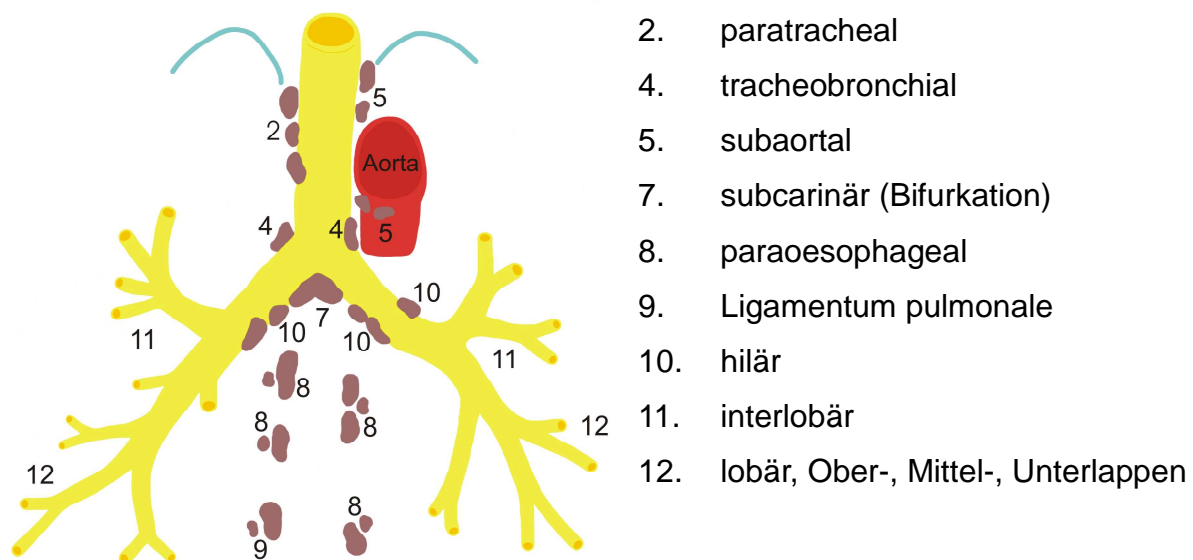


Abbildung 4: Schematische Darstellung der in dieser Studie untersuchten Lymphknoten nach dem Lymphknotenschema nach Naruke¹⁸¹

3.7 Überlebenszeit

Die Überlebenszeiten der Patienten wurden durch schriftliche und fernmündliche Nachverfolgung über einen individuellen Zeitraum von 10 Tagen bis zu 10,4 Jahren beobachtet. Der Beginn der Zeiterfassung war der Operationszeitpunkt. Die Daten wurden unter der Kennung „lebend“ oder „verstorben“ bis 15. Juni 2000 erfasst. War ein Patient bereits verstorben, so wurde die Zeit bis zum jeweiligen Todestag ermittelt. Bei unpräzisen Angaben wurde auf die Monatsmitte oder das Monatsende hin gerundet. Innerhalb des Gesamtkollektivs konnten die Überlebensdaten von insge-

samt 480 Patienten in Erfahrung gebracht werden, bei 14 Patienten ließ sich das weitere Schicksal nicht nachverfolgen.

3.8 Immun- und lektinhistochemische Nachweise

3.8.1 Verwendete Lösungen

1. PBS (Phosphat gepufferte Kochsalzlösung) 0,01 M, pH 7,2

| | | |
|----------------------------------|--------|--------------------|
| Na ₂ HPO ₄ | 1,48 g | |
| KH ₂ PO ₄ | 0,40 g | |
| NaCl | 7,20 g | 1000 ml Aqua dest. |

2. TBS (Tris gepufferte Kochsalzlösung) 0,05 M Tris-HCl, 0,15 M NaCl, pH 7,6

| | | |
|------|---------|-------------------------------|
| Tris | 6,1 g | in 50 ml Aqua dest. auflösen, |
| HCl | 37,0 ml | 1 N Salzsäure hinzufügen, |
| NaCl | 8,8 g | in 1000 ml Aqua dest. |

3. AP-Pufferlösung 0,1 M Tris, 0,1 M NaCl, 5 mM MgCl₂, pH 9,5

4. Kernechtrot-Aluminiumsulfat-Lösung

| | | |
|-----------------|-------|--|
| Aluminiumsulfat | 5,0 g | in 100 ml Aqua dest. lösen und erhitzen, |
| Kernechtrot | 0,1 g | einrühren, bis sich der Farbstoff gelöst |
| | | hat, erkalten lassen und filtrieren. |

3.8.2 Nachweisverfahren

Der immunhistochemische Nachweis der Lektine und ihrer Bindungsstellen wurde wie folgt vorgenommen:

Die in 8%igem gepuffertem Formalin fixierten und in Paraffin eingebetteten Gewebeproben wurden mit dem Schlittenmikrotom in 3–5 µm Stärke geschnitten. Die Schnittpräparate wurden zunächst im Wasserbad auf Objektträger aufgezogen und dann für 12 Stunden bei 40 °C im Brutschrank inkubiert. Anschließend wurden die Gewebeschnitte in drei aufeinander folgenden Xylolbädern für jeweils fünf Minuten deparaffinisiert. Es folgte die Entfernung des Xylols, verbunden mit einer partiellen Rehydratisierung in vier fünfminütigen Alkoholbädern absteigender Konzentration (Ethylalkohol 100%, 95%, 90%, 70%). Danach wurden die Präparate dreimal jeweils eine Minute in PBS-Lösung gewaschen.

Um eine Verfälschung des Ergebnisses durch endogene Peroxidasen zu vermeiden, wie sie beispielsweise in Erythrozyten und Leukozyten vorkommen, wurde die endo-

gene Peroxidaseaktivität in einem 30-minütigen Bad in einer Lösung aus 3 ml 30%igem H₂O₂ und 100 ml 100%igem Methanol gehemmt. Daran schloss sich die Blockierung der endogenen Biotin-Aktivität durch ein kommerziell erhältliches Blockierungskit (Avidin/Biotin Blocking Kit, Vector Laboratories, USA) an. Es wurde zunächst Avidin-D in einer Verdünnung von 150 µl/ml und anschließend Biotin in gleicher Konzentration für 15 Minuten zugegeben. Durch diese Behandlung sollen unspezifische Bindungen durch endogenes Biotin, biotinbindende Proteine, Lektine oder andere unspezifisch bindende Substanzen verhindert werden. Die unspezifische Bindung der Antikörper zum Nachweis der Lektine wurde durch eine 30-minütige Inkubation in einer 5%igen BSA-Lösung (bovines Serumalbumin, Serva, Heidelberg) gehemmt. Nach jedem Schritt wurde mit PBS-Lösung dreimal eine Minute lang gewaschen. Dann folgte eine 60-minütige Inkubation bei Raumtemperatur mit folgenden Substanzen:

- biotinyliertes Galektin-1 (**g1b**)
- biotinyliertes Galektin-3 (**g3b**)
- biotinyliertes CG-16 (**cg16**)
- biotinylierte Hyaluronsäure ohne Kalzium (**hok**)
- biotinylierte Hyaluronsäure in 8 mM/l Kalzium enthaltender Lösung (**hmk**)
- heparinbindendes Lektin-AK* (**hbl**), Gal-1-AK* (**g1ak**), Gal-3-AK* (**g3ak**)

*Für die immunhistochemische Untersuchung der Markerexpression wurden spezifische polyklonale Antikörper des Kaninchens verwendet.

Die Endverdünnung der jeweiligen Proben betrug 10 µg/ml in PBS. Nach abgeschlossener Inkubation wurden die Präparate wiederum jeweils dreimal eine Minute in PBS gewaschen. Zum Nachweis der Lektine erfolgte nun zusätzlich eine 30-minütige Inkubation mit biotinylierten sekundären Antikörpern gegen Kaninchen-Immunglobulin (BioGenex, USA) bei Raumtemperatur. Dann wurden die Schnittpräparate für 30 Minuten bei Raumtemperatur mit kommerziellem Avidin-Biotin-Meerrettichperoxidase-Komplex (VECTASTAIN® ABC Kit, Vector Laboratories, USA) bzw. zum Nachweis der Lektine mit Streptavidin-Meerrettichperoxidase-Komplex (BioGenex, USA) inkubiert. Nach den Inkubationen wurden die Präparate jeweils dreimal eine Minute in PBS gewaschen. Dann erfolgte eine zehnminütige Inkubation mit kommerzieller Substrat/Chromogen-Lösung (3,3'-Diaminobenzidin DAB, Peroxi-

dase-Substrat Kit III, Camon, Deutschland) zum Nachweis des Biotin-Peroxidase-Komplexes. Danach wurden die Präparate jeweils dreimal eine Minute in PBS gewaschen. Anschließend erfolgte die Gegenfärbung der Zellkerne der Schnittpräparate durch ein einminütiges Bad in Hämatoxylin-Lösung (ACCUSTAIN® HEMATOXYLIN SOLUTION, Gill No. 3, Sigma, USA). Darauf schloss sich eine sorgfältige Spülung der Präparate unter fließendem Leitungswasser sowie eine Differenzierung in 0,5%igem HCl-Ethylalkohol an. Nach stetigem Waschen unter fließendem Leitungswasser wurden die Schnittpräparate in der aufsteigenden Alkoholreihe (50%, 70%, 96%, 100%) für jeweils zwei Minuten und im Xylolbad für jeweils drei Minuten dehydriert. Parallel zu den Färbungen wurden positive Kontrollen durch zusätzliche Färbung von Schnittpräparaten mit bekannter Bindungsfähigkeit durchgeführt. Negativkontrollen entstanden durch Weglassen der bindungsfähigen Probe oder durch kompetitive Inhibition. Dies geschah mit dem Ziel, die Spezifität der jeweiligen Nachweisreaktion auf dem Gewebeschnitt sicherzustellen.

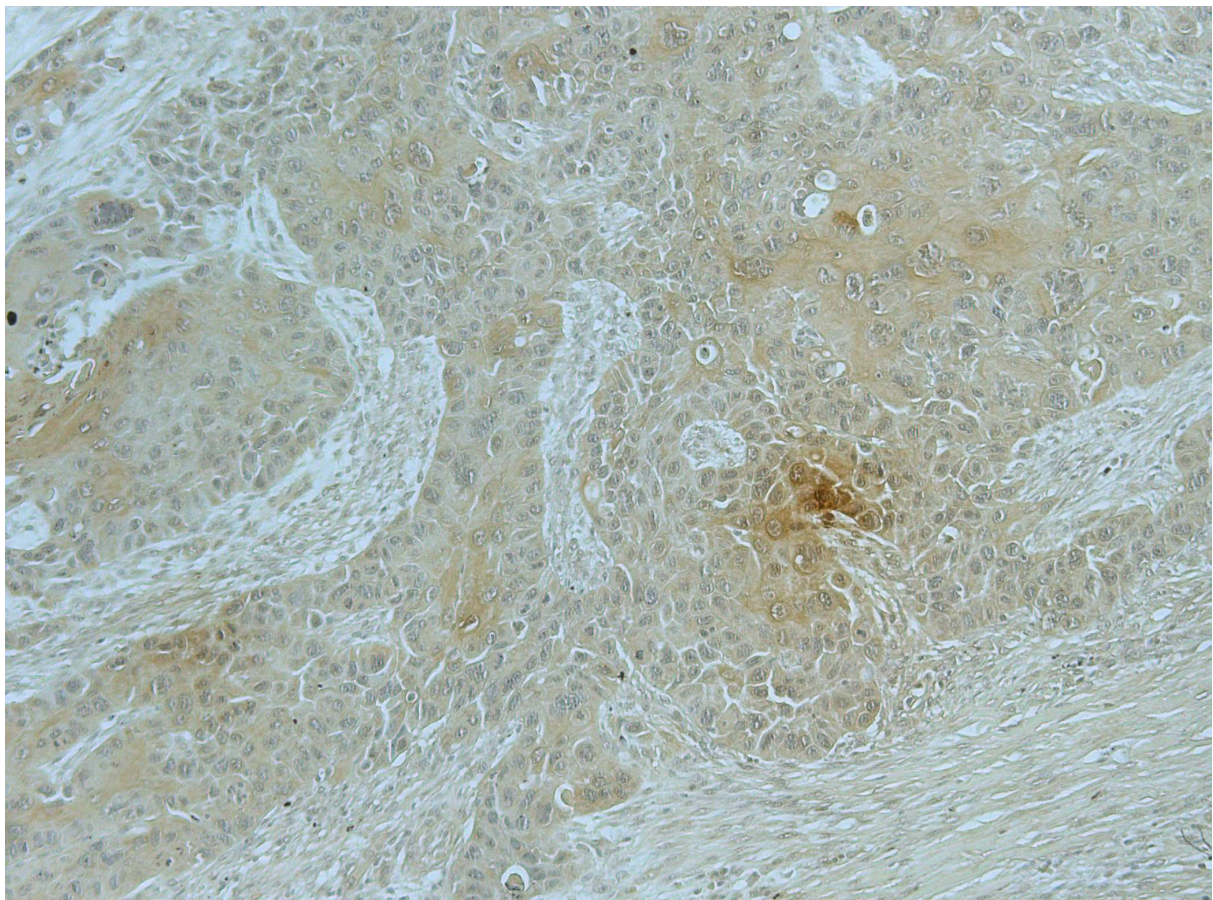


Abbildung 5: Exemplarische Darstellung der Färbung des heparinbindenden Lektins der Tumorzellen eines Plattenepithelkarzinoms

Die qualitative Auswertung der Anfärbbarkeit erfolgte nach den in der Pathologie üblichen Kriterien, das heißt, als positiv wurde ein Fall gewertet, wenn eine intensive braune Färbung in allen Tumorzellen oder in Gruppen von Tumorzellen in verschiedenen Schnittbezirken beobachtet werden konnte.

3.8.3 Von-Willebrand-Faktor (*factor VIII-related antigen*, FVIII RAG) zur Darstellung der Blutgefäße

Entsprechend der Vorgehensweise, wie in Kapitel 3.8.2. beschrieben, erfolgte zur fibrinolytischen Demaskierung des Antigens nach der Rehydrierung des Präparats eine Behandlung mit Trypsin. Dazu wurden die Schnittpräparate in 0,1%iger Trypsinlösung bei 37 °C im Brutschrank 20 Minuten lang inkubiert (0,1%ige CaCl₂-Lösung in TBS).

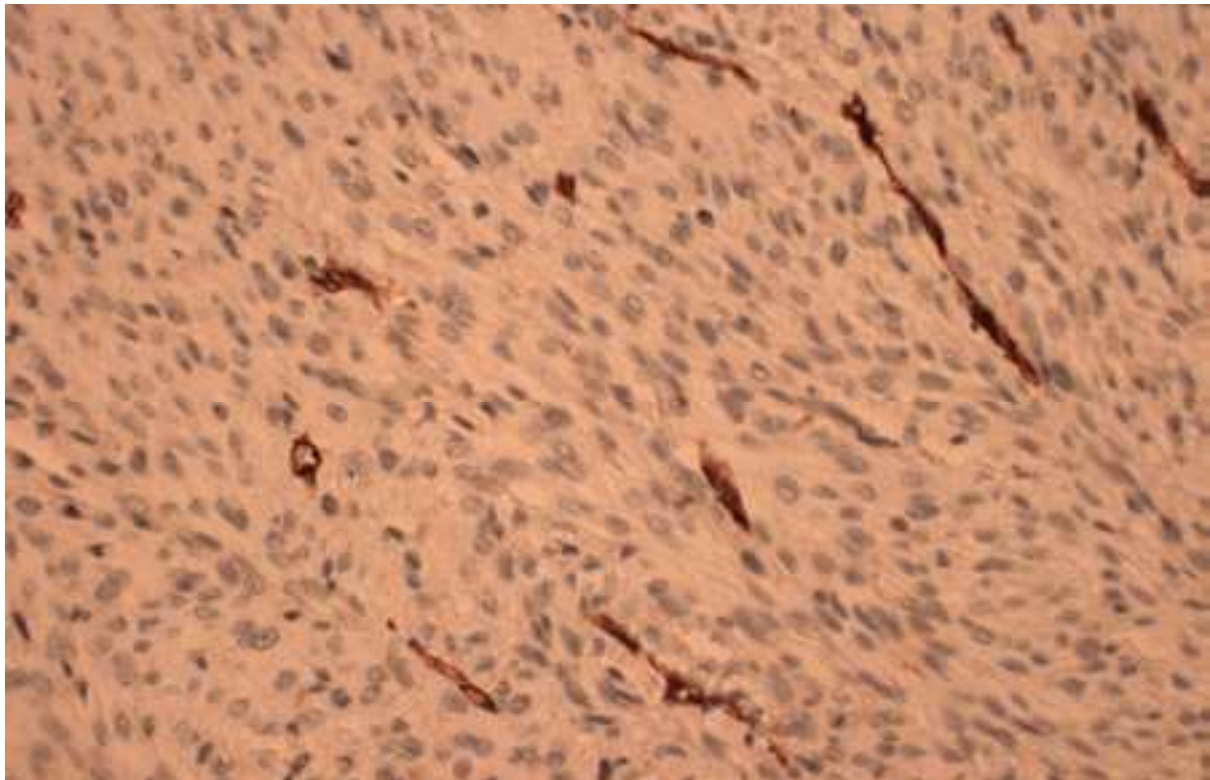


Abbildung 6: Die Darstellung der Gefäßendothelzellen erfolgte mit Antikörpern gegen Faktor VIII-assoziiertes-Antigen (Foto: K. Kayser).

Zur Darstellung der Endothelzellen wurden die Schnittpräparate mit monoklonalen Antikörpern gegen FVIII-RAG in der Verdünnung 1:100 in PBS für 120 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Dann erfolgte eine 20-minütige Inkubation bei Raumtemperatur mit kommerziellen biotinylierten sekundären Antikörpern gegen Maus-Immunglobulin (BioGenex, USA). Nach jedem Schritt wurde jeweils dreimal eine Mi-

nute in TBS-Lösung gewaschen. Danach wurde 20 Minuten mit kommerziellem Alkalische-Phosphatase-Streptavidin-Komplex (BioGenex, USA) bei Raumtemperatur inkubiert. Daran schloss sich dreimal ein einminütiges Waschen in AP-Pufferlösung an. Darauf folgte eine 10-minütige Inkubation mit BCIP/NBT-Substrat/Chromogen-Lösung (*5-bromo-4-chloro-3-indolyl phosphate/p-nitroblue tetrazolium chloride*, BioGenex, USA). Nach dreimal einminütigem Waschen mit TBS-Lösung schloss sich die Gegenfärbung der Zellkerne für fünf Minuten mit Kernechtrot-Aluminiumsulfat-Lösung an. Nach sorgfältigem Waschen unter fließendem Leitungswasser wurden die Schnittpräparate wie beschrieben dehydriert.

3.8.4 Hardware und Software

- | | |
|-------------------------|--|
| • Fotomikroskop | Olympus BH2 mit Objektiv, 20-fach, 40-fach |
| • Rekorder | Routing Switcher System MCD 2000 |
| • Videokamera | JVC TK-1070E |
| • Analog-Digitalwandler | Leutron XFP München, Germany (Matrix 256 x 384 Pixel x 8 Bit) |
| • Computer | Pentium 100 MHz |
| • Grünfilter | Leitz B12, 420–470 nm |
| • Betriebssystem | DOS 5.0 |
| • Bildanalysesoftware | Die kommerziell erhältliche Software DIAS 4 (Towersoft, Berlin) diente als Basis selbst geschriebener Anwenderprogramme. |

3.8.5 Verfahren der zytophotometrischen Messung

Die statische Zytophotometrie erfolgte mithilfe eines Mikroskops, welches mit einem Video-Bildanalysesystem verbunden war. Mit dem Bildanalyseprogramm DIAS (Digitized Image Analysing Software) erfolgte die Entwicklung von Anwenderprogrammen, mit denen die zuvor gefärbten Zellverbände quantifiziert werden konnten.

Zunächst wurden nach dem Programmstart ausgewählte klinische Patientendaten in das Programm eingegeben. Nach histopathologischer Unterweisung durch den Klassifikator wurde im Rahmen dieser Studie rein interaktiv gemessen und nach folgenden Arbeitsschritten vorgegangen: Vor Beginn der Messprozedur wurde das System kalibriert. Zur Quantifizierung der Tumorzellen wurde das zu untersuchende Tumorschnittpräparat in der Übersichtsvergrößerung hinsichtlich Güte und Auswertbarkeit geprüft. Danach folgten die Auswahl eines repräsentativen Bildausschnitts und die

Fixierung des Objektivs mit der jeweiligen Vergrößerung (Zytoplasmafärbung 40-fach, Gefäßmessung 20-fach). Nun erfolgte die Digitalisierung des Videosignals durch das Klassifizierungsprogramm. Dazu wurde der Objektausschnitt durch die mit dem Mikroskop verbundene Kamera über einen Analog-Digitalwandler in den Rechner eingelesen und danach auf dem Bildschirm als RGB-Bild (Rot-Grün-Blau) sichtbar gemacht. Im nächsten Schritt wurde das RGB-Bild in ein HSI-Bild (*hue-saturation-intensity*) transferiert. Der Bildausschnitt wurde durch den Rechner in 384 x 256 Pixel mit den jeweiligen Fragmenten unterteilt. Anschließend wurde für jedes Präparat der Untergrundgrauwert bestimmt und fixiert. Dabei unterscheidet man zwischen fehlender, mittlerer und starker (intensiver) Färbung. Durch Vorgabe der Immunfarbe Braun in einer bestimmten Intensität als Vergleichswert, welche als Positivwert festgelegt wurde, ist es möglich, die Intensität der Farbe im HSI-Bild zu messen. Nun markierte man interaktiv die Tumorzellen und der Rechner bestimmte ihre Färbeintensität entsprechend der Vorgabe. Darauf folgte die statistische Auswertung der Gewebestruktur. Zur Garantie der Reproduzierbarkeit wurde der Hintergrund- und Positivschwellenwert konstant gehalten. Die histomorphometrische Auswertung wurde nun durch interaktive Markierung von mindestens 300 typischen Tumorzellen und bis zu 50 Lymphozyten bzw. 20–50 Blutgefäßen mit dem Cursor durchgeführt. Aus den erhaltenen Koordinaten konnten jetzt die Abstände der Zellen bzw. der Zellkerne berechnet werden und somit eine strukturelle Erfassung der Tumopräparate geschehen.

Die Blutgefäße wurden ebenfalls quantitativ erfasst. Bei jedem Schnittpräparat, welches mit monoklonalen Antikörpern gegen FVIII RAG (*factor VIII-related antigen*) inkubiert wurde, wurden insgesamt 20–50 Gefäße vermessen, wobei alle im jeweils eingestellten Bildausschnitt gelegenen Gefäße ausgewertet wurden. Der größte und kleinste Durchmesser des einzelnen Gefäßanschnitts wurde bestimmt (ellipsoide Approximation). Somit ließ sich die vorhandene Gefäßfläche, die mittlere Gefäßfläche, der kleinste Durchmesser, der mittlere Umfang und die mittlere Diffusionsstrecke bestimmen. Darüber hinaus wurde der Anteil von perivaskulärem Bindegewebe, die Volumenfraktion (Vv) und die Oberflächenfraktion (Sv) ermittelt.

Die immunhistochemisch gefärbten Tumorschnittpräparate wurden nach so genannten *hotspots* einerseits und im Tumorrandbereich nach „weniger dicht vaskularisier-

ten Bereichen“ abgesucht. Zwei Bereiche von *hotspots* und vier Bereiche „normaler“ vaskulärer Dichte wurden interaktiv für die quantitative Messung ausgewählt.

Die gewählten Tumorbereiche wurden mit einer an einem Olympus-Mikroskop angeschlossenen Farben-CD-Kamera (JVC TK-1070E) mit 20-facher Vergrößerung in eine RGB-Abbildung digitalisiert. Der Bildausschnitt hat eine 512 x 512 Punkte große Pixelmatrix. Selbst geschriebene Programme, fußend auf der kommerziell verfügbaren digitalen Bildanalysesoftware DIAS (Universität Jena, Deutschland) ermöglichten eine automatisierte Auffindung von gefärbten Gefäßen durch Übertragen des RGB-Bilds in ein HSI-Bild und entsprechender Segmentierung des Farbausschnitts. Die ausgewählten Gefäße wurden, beruhend auf stereologischen Verfahren, morphometrischen Berechnungen unterzogen. Die gemessenen Absolutwerte beinhalten den minimalvaskulären Durchmesser und die vaskuläre Fläche. Außerdem wurden der Minimalabstand und die Dichte von Tumorzellen hinsichtlich ihres Abstands zum nächstgelegenen Blutgefäß unter Verwendung der syntaktischen Strukturanalyse berechnet. Details über die Durchführung und den theoretischen Hintergrund der angewandten Methoden sind anderweitig beschrieben worden ^{120,128}.

3.9 Statistische Auswertungen

Für die Analyse eines jeden Patienten dieser Studie wurde ein Datensatz angelegt. Dieser enthält die klinischen Daten und die Ergebnisse der jeweiligen Messungen. Nach Konvertierung der Daten in das NCSS-2001-Format (Number Cruncher Statistical System, Kaysville, Utah, USA) erfolgte die statistische Auswertung.

Für die Beschreibung von Verteilungen intervallskalierter Variablen wurden gängige Maßzahlen wie Standardabweichung, Mittelwert und Medianwert verwendet. Eine differenziertere Lage- und Streuungsbeurteilung erfolgte über die Berechnung von Quartilen und Perzentilen. Zur Prüfung der Nullhypothese auf Gleichheit der Verteilungen wurde der Mann-Whitney-U-Test herangezogen.

In Abhängigkeit der Skalenniveaus wurden bivariate Korrelationen durch Kreuztabellierung oder Korrelationsanalyse nach Spearman berechnet. Die bei den Kreuztabellierungen angegebenen p-Werte basieren auf dem χ^2 -Test, der die Nullhypothese auf Gleichheit der Verteilungen des zu untersuchenden kategoriellen Merkmals in den unterschiedlichen Populationen prüft.

3.9.1 Überlebenszeitanalyse

Bei den univariaten Überlebenszeitanalysen wurde die Methode nach Kaplan und Meier angewendet¹⁰³. Zwischen beiden Gruppen wurde die Signifikanztestung mit dem Log-Rank-Test (zweiseitige Fragestellung), gegebenenfalls mit dem Trendtest, durchgeführt. Hierbei sind die angegebenen p-Werte als deskriptiv anzusehen.

Hinsichtlich der Überlebenszeit wurde zusätzlich eine multivariate Analyse durchgeführt. Hierbei wurde das Regressionsmodell nach Cox angewendet. Dieses erlaubt ebenso das Einbeziehen zensierter Daten. Im Modellaufbau kam ein schrittweises Selektionsverfahren (*hierarchical forward selection*) zur Anwendung. Die p-Werte der einzelnen im finalen Modell enthaltenen Prädiktoren wurden anhand des Wald- χ^2 -Tests errechnet.

4 Ergebnisse

4.1 Klinische Patientendaten

Die Daten von insgesamt 494 Patienten, 242 (49,0%) aus Heidelberg und 252 (51,0%) aus Szeged (Ungarn) wurden deskriptiv und multivariat statistisch ausgewertet und in Relation zur Überlebenszeit gesetzt. Abhängig von der Fragestellung traten aufgrund fehlender Einzelwerte geringfügige Schwankungen der Patientenzahlen auf.

4.1.1 Geschlecht und Alter

Die Verteilung der wichtigsten klinischen Daten, getrennt nach den beiden Landeskohorten, ist in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: Übersicht: Patienten, Diagnose, pT-Stadien, pN-Stadien

| Merkmal | Heidelberg | Szeged | Gesamt (n = 494) |
|----------------------------|-------------------|----------------|-------------------------|
| Geschlecht | | | |
| Männer | 197 (81,4%) | 201 (79,8%) | 398 (80,6%) |
| Durchschnittsalter \pm s | 60,5 \pm 8,3 | 57,1 \pm 8,7 | 58,8 \pm 8,6 |
| Frauen | 45 (18,6%) | 51 (20,2%) | 96 (19,4%) |
| Durchschnittsalter \pm s | 58,1 \pm 11,1 | 58,1 \pm 8,9 | 58,1 \pm 9,9 |
| pT-Stadium | | | |
| pT1 | 39 (16,1%) | 37 (14,7%) | 76 (15,4%) |
| pT2 | 151 (62,4%) | 150 (59,5%) | 301 (60,9%) |
| pT3 | 51 (21,1%) | 55 (21,8%) | 106 (21,5%) |
| pT4 | 1 (0,4%) | 10 (4,0%) | 11 (2,2%) |
| pN-Stadium | | | |
| pN0 | 131 (54,1%) | 134 (53,2%) | 265 (53,6%) |
| pN1 | 60 (24,8%) | 61 (24,2%) | 121 (24,5%) |
| pN2 | 47 (19,4%) | 55 (21,8%) | 102 (20,6%) |
| pN3 | 4 (1,7%) | 2 (0,8%) | 6 (1,3%) |
| pN+ | 111 (45,9%) | 118 (46,8%) | 229 (46,4%) |
| Diagnose | | | |
| Adenokarzinom | 90 (37,2%) | 96 (38,1%) | 186 (37,7%) |
| Plattenepithelkarzinom | 113 (46,7%) | 112 (44,4%) | 225 (45,5%) |
| großzelliges Karzinom | 30 (12,4%) | 33 (13,1%) | 63 (12,8%) |
| kleinzelliges Karzinom | 9 (3,7%) | 11 (4,4%) | 20 (4,0%) |

Es zeigte sich jeweils eine nahezu identische Aufteilung hinsichtlich des Geschlechts, des Alters und der histologischen Zelltypen in beiden Kollektiven.

Der jüngste männliche Patient war 33 und der älteste Patient 82 Jahre alt. Von den 96 Frauen war die jüngste Patientin 32 und die älteste Patientin 76 Jahre alt.

Auch hinsichtlich der Altersverteilung, aufgegliedert nach dem Zelltyp, fand sich kein wesentlicher Unterschied.

Tabelle 10: Häufigkeitsverteilung der Tumortypen nach dem durchschnittlichen Alter der Patienten (getrennt nach Geschlecht und Herkunft)

| Tumortyp | Heidelberg | | | | Szeged | | | |
|-------------------------------|------------|---------|-------|--------|--------|---------|-------|-------|
| | n | (%) | Alter | (s) | n | (%) | Alter | (s) |
| Männer ($p < 0,001$) | | | | | | | | |
| Adenokarzinom | 58 | (29,4) | 60,7 | (8,0) | 67 | (33,3) | 56,5 | (8,7) |
| Plattenepithelkarzinom | 108 | (54,8) | 60,7 | (8,4) | 99 | (49,3) | 57,5 | (8,8) |
| großzelliges Karzinom | 23 | (11,7) | 60,3 | (7,6) | 25 | (12,4) | 57,0 | (9,2) |
| NSCLC | 189 | (95,9) | 60,6 | (8,1) | 191 | (95,0) | 57,1 | (8,8) |
| kleinzelliges Karzinom | 8 | (4,1) | 56,6 | (11,0) | 10 | (5,0) | 57,7 | (6,6) |
| Gesamt | 197 | (100,0) | 60,5 | (8,3) | 201 | (100,0) | 57,1 | (8,7) |
| Frauen ($p < 0,001$) | | | | | | | | |
| Adenokarzinom | 32 | (71,1) | 56,8 | (12,1) | 29 | (63,0) | 57,8 | (8,7) |
| Plattenepithelkarzinom | 5 | (11,1) | 57,6 | (7,7) | 13 | (28,2) | 62,6 | (7,7) |
| großzelliges Karzinom | 7 | (15,6) | 62,7 | (6,7) | 8 | (17,4) | 51,0 | (8,1) |
| NSCLC | 44 | (97,8) | 57,9 | (11,0) | 50 | (97,8) | 58,0 | (9,0) |
| kleinzelliges Karzinom | 1 | (2,2) | 69,0 | (0,0) | 1 | (2,2) | 64,0 | (0,0) |
| Gesamt | 45 | (100,0) | 58,1 | (11,0) | 51 | (100,0) | 58,1 | (8,9) |

4.1.2 Tumorlage

Aufgrund fehlender Angaben zu den ungarischen Patienten konnte nur das Heidelberger Kollektiv hinsichtlich der Tumorlage beurteilt werden.

Tabelle 11: Tumorlage in Relation zu den pTN-Stadien

| TUMORLAGE | zentral | | peripher | | Gesamt | |
|-----------------------------------|---------|---------|----------|---------|--------|---------|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| pT-Stadium (p = 0,0151) | | | | | | |
| pT1 | 12 | (12,0) | 27 | (19,0) | 39 | (16,1) |
| pT2 | 57 | (57,0) | 94 | (66,2) | 151 | (62,4) |
| pT3 | 30 | (30,0) | 21 | (14,8) | 51 | (21,1) |
| pT4 | 1 | (1,0) | 0 | (0,0) | 1 | (0,4) |
| Gesamt | 100 | (100,0) | 142 | (100,0) | 242 | (100,0) |
| pN-Stadium (p < 0,0001) | | | | | | |
| pN0 | 39 | (39,0) | 92 | (64,8) | 131 | (54,1) |
| pN1 | 40 | (40,0) | 20 | (14,1) | 60 | (24,8) |
| pN2 | 19 | (19,0) | 28 | (19,7) | 47 | (19,4) |
| pN3 | 2 | (2,0) | 2 | (1,4) | 4 | (1,7) |
| Gesamt | 100 | (100,0) | 142 | (58,7) | 242 | (100,0) |

Die pT-Stadien waren signifikant unterschiedlich auf die Tumorlage verteilt. Die T1-Stadien lagen häufiger peripher im Vergleich zu den T3-Stadien (p = 0,0151; Tabelle 11).

Tabelle 12: Geschlechtsspezifische Verteilung der Tumorlage der Bronchialkarzinome

| Tumorlage (p = 0,0269) | zentral | | peripher | | Gesamt | |
|---------------------------|---------|---------|----------|---------|--------|---------|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| Männer | 88 | (44,7) | 109 | (55,3) | 197 | (81,4) |
| Frauen | 12 | (26,7) | 33 | (73,3) | 45 | (18,6) |
| Gesamt | 100 | (100,0) | 142 | (100,0) | 242 | (100,0) |

Tabelle 13: Tumoralage in Relation zu den Tumorzelltypen

| Tumorzelltyp (p = 0,0269) | zentral | | peripher | | Gesamt |
|-------------------------------------|----------------|------------|-----------------|------------|-----------------|
| | n | (%) | n | (%) | n = 100% |
| Adenokarzinom | 23 | (25,6) | 67 | (74,4) | 90 |
| Plattenepithelkarzinom | 68 | (60,2) | 45 | (39,8) | 113 |
| großzelliges Karzinom | 6 | (20,0) | 24 | (80,0) | 30 |
| kleinzelliges Karzinom | 3 | (33,3) | 6 | (66,6) | 9 |
| Gesamt | 100 | (41,3) | 142 | (58,7) | 242 |

Die Verteilung war geschlechtsabhängig. Periphere Tumoren wurden bei Frauen häufiger als bei Männern nachgewiesen (p = 0,0258; Tabelle 12), ebenso lagen die Adenokarzinome häufig peripher, die Plattenepithelkarzinome vergleichsweise dazu eher zentral (p = 0,0269; Tabelle 13).

4.1.3 Tumorlokalisation

Nach der operativ gefundenen Lokalisation war die rechte Lungenseite bei beiden Geschlechtern mit mehr als 55% (n = 273) deutlich häufiger betroffen als die linke Lungenseite mit knapp 45% (n = 221). Durch Einführung des Faktors 1,25¹⁰⁸ für die linke Lunge wurden die Größenunterschiede der beiden Lungen statistisch ausgeglichen (Kapitel 3.3.2). Die nun erhaltenen Werte zeigten für die rechte und linke Lunge ein nahezu ausgewogenes Verhältnis. Auch die Verteilung auf die Geschlechter war etwa gleichmäßig.

Tabelle 14: Seitenverteilung der Tumorlokalisationen getrennt nach Geschlecht und Zelltyp (in Klammern sind die durch den Korrekturfaktor 1,25 ausgeglichenen Werte angegeben)

| Merkmal | rechte Lunge | | linke Lunge | | Gesamt | |
|----------------|---------------------|-------------|--------------------|-------------|---------------|----------|
| | n | % | n | % | n | % |
| Frauen | 56 | 58,3 (52,8) | 40 (50) | 41,7 (47,2) | 96 | 100,0 |
| Männer | 217 | 54,5 (49,0) | 181 (226) | 45,5 (51,0) | 398 | 100,0 |
| Gesamt | 273 | 55,3 (49,7) | 221 (276) | 44,7 (50,3) | 494 | 100,0 |

| Merkmal | rechte Lunge | | linke Lunge | | Gesamt | |
|------------------------|--------------|-------------|-------------|-------------|--------|-------|
| | n | % | n | % | n | % |
| Adenokarzinom | 113 | 60,7 (55,3) | 73 (91) | 39,3 (44,7) | 186 | 100,0 |
| Plattenepithelkarzinom | 113 | 50,2 (44,7) | 112 (140) | 49,8 (55,3) | 225 | 100,0 |
| großzelliges Karzinom | 39 | 61,9 (56,5) | 24 (30) | 38,1 (43,5) | 63 | 100,0 |
| kleinzelliges Karzinom | 8 | 40,0 (34,8) | 12 (15) | 60,0 (65,2) | 20 | 100,0 |
| Gesamt | 273 | 55,3 (49,7) | 221 | 44,7 (50,3) | 494 | 100,0 |

Die Adenokarzinome und die großzelligen Bronchialkarzinome waren in dieser Studie zu rund 60% in der rechten Lunge lokalisiert. Nach Korrektur mit Faktor 1,25 für die linke Lunge überwog diese Lokalisation bei den genannten Tumorzelltypen immer noch mit ca. 55% in der rechten Lunge. Die Plattenepithelkarzinome waren gleichmäßig auf beide Lungen verteilt, nach Korrektur dominierte mit ca. 55% die linke Seite. Die kleinzelligen Bronchialkarzinome waren in 60% der Fälle in der linken Lunge anzutreffen, nach Korrektur zu 65,2%. Ohne Korrekturfaktor zeigte die Verteilung der einzelnen Zelltypen auf die rechte und linke Lunge keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,0553$). Nach Anwendung des Korrekturfaktors für die linke Lunge hinsichtlich der Verteilung der Zelltypen auf beide Lungen waren die Unterschiede signifikant ($p = 0,0360$).

Am häufigsten war bei beiden Geschlechtern der Oberlappen betroffen. Der linke Oberlappen war mit 24,7% ($n = 122$) nahezu gleich häufig wie der rechte (26,3%; $n = 130$) von Tumorzellen befallen. Es folgte auf der linken Seite der Unterlappen mit 11,7% ($n = 58$) und die gesamte linke Lunge mit 7,3% ($n = 36$). Auf der rechten Seite zeigte der Unterlappen eine Befallshäufigkeit von 14,4% ($n = 71$), die gesamte rechte Lunge war zu 9,3% befallen ($n. s.$; $n = 46$).

Ungeachtet der Seitenzugehörigkeit bestätigte sich der bevorzugte Befall des Oberlappens in rund 50% der Fälle für beide Geschlechter ($p = 0,0042$; Tabelle 15).

Tabelle 15: Tumorlokalisation beider Landeskohorten (geschlechtsspezifisch)

| Lokalisation (beide Lungenseiten, p = 0,0042) | Männer | | Frauen | | Gesamt | |
|--|---------------|------------|---------------|------------|---------------|------------|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| ganze Lunge | 70 | (17,6) | 12 | (12,5) | 82 | (16,6) |
| Oberlappen | 202 | (50,8) | 55 | (57,3) | 257 | (52,0) |
| Mittellappen | 8 | (2,0) | 0 | (0,0) | 8 | (1,6) |
| Unterlappen | 105 | (26,4) | 24 | (25,0) | 129 | (26,1) |
| OL und ML | 7 | (4,2) | 4 | (1,8) | 11 | (2,2) |
| UL und ML | 6 | (1,5) | 1 | (1,0) | 7 | (1,4) |
| Gesamt | 398 | (100,0) | 96 | (100,0) | 494 | (100,0) |

Eine weitere Aufsplittung des Gesamtkollektivs in die vier Tumorzelltypen zeigte auch die Vorrangigkeit des Befalls des Oberlappens bei der Hälfte und des Unterlappens bei ungefähr einem Viertel der untersuchten Patienten (n. s.).

4.1.4 Tumor- und Resektatvolumen

Tabelle 16: Volumina der vier Tumortypen

| Zelltyp | Tumolvolumen cm ³ ± (s) | Resektatvolumen cm ³ ± (s) | Verhältnis VTu/VRe |
|------------------------|--|---|------------------------------|
| Adenokarzinom | 55,3 ± (123,0) | 686,9 ± (880,6) | 0,0805 |
| Plattenepithelkarzinom | 56,0 ± (101,9) | 785,0 ± (645,5) | 0,0713 |
| großzelliges Karzinom | 72,5 ± (131,2) | 727,8 ± (841,8) | 0,0996 |
| kleinzelliges Karzinom | 38,5 ± (60,7) | 757,2 ± (1114,4) | 0,0508 |
| Gesamt | 57,2 ± (113,0) | 739,7 ± (786,4) | 0,0773 |

Es fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Heidelberger Kollektiv und den Patienten aus Szeged.

4.1.5 pTN-Stadium

Die Auflistung des Tumorkollektivs nach den pT- und den pN-Stadien zeigt Tabelle 17. Am häufigsten war das Stadium pT2N0 nachzuweisen ($p < 0,0001$).

Tabelle 17: pT-Stadien/pN-Stadien und Stadieneinteilung des Gesamtkollektivs nach UICC²⁶³

| | pT1 | pT2 | pT3 | pT4 | Gesamt |
|---------------|--------------|----------------------|---------------|--------------|-------------|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| pN0 | IA 61 (12,3) | IB 178 (36,0) | IIB 24 (4,9) | IIIB 2 (0,4) | 266 (53,6) |
| pN1 | IIA 8 (1,6) | IIB 68 (13,8) | IIIA 42 (8,5) | IIIB 3 (0,6) | 121 (24,5) |
| pN2 | IIIA 7 (1,4) | IIIA 53 (10,7) | IIIA 38 (7,7) | IIIB 4 (0,8) | 102 (20,6) |
| pN3 | IIIB 0 (0,0) | IIIB 2 (0,4) | IIIB 2 (0,4) | IIIB 2 (0,4) | 6 (1,3) |
| Gesamt | 76 (15,4) | 301 (60,9) | 106 (21,5) | 11 (2,2) | 494 (100,0) |

Tabelle 18: pT-Stadien und pN-Stadien bezogen auf den Zelltyp

| | Adeno- karzinom | Plattenepithel- karzinom | großzelliges Karzinom | kleinzelliges Karzinom | Gesamt |
|---------------------------------------|--------------------|-----------------------------|--------------------------|---------------------------|-------------|
| pT-Stadium ($p < 0,0001$) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| pT1 | 38 (20,4) | 20 (8,9) | 13 (20,6) | 5 (25,0) | 76 (15,4) |
| pT2 | 120 (64,5) | 132 (58,7) | 38 (60,3) | 11 (55,0) | 301 (60,9) |
| pT3 | 20 (10,8) | 70 (31,1) | 12 (19,0) | 4 (20,0) | 106 (21,5) |
| pT4 | 8 (4,3) | 3 (1,3) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 11 (2,2) |
| pN-Stadium ($p = 0,0030$) | | | | | |
| pN0 | 108 (58,1) | 109 (48,4) | 36 (57,1) | 12 (60,0) | 265 (53,6) |
| pN1 | 32 (17,2) | 76 (33,8) | 10 (15,9) | 3 (15,0) | 121 (24,5) |
| pN2 | 41 (22,0) | 39 (17,4) | 17 (27,0) | 5 (25,0) | 102 (20,6) |
| pN3 | 5 (2,7) | 1 (0,4) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 6 (1,2) |
| pN+ | 78 (41,9)* | 116 (51,6)* | 27 (42,9)* | 8 (40,0)* | 229 (46,4)* |
| Gesamt | 186 (37,7) | 225 (45,5) | 63 (12,8) | 20 (4,0) | 494 (100,0) |

*Die Angaben bei pN+-Stadien fassen die Werte der Stadien pN1–pN3 zusammen und bilden so die entsprechende Ergänzung zu den Angaben der pN0-Stadien.

Zur statistischen Auswertung wurde die Gruppe der Karzinome ohne Lymphknotenbefall (pN0) mit der Gruppe der bereits in die Lymphknoten metastasierten Karzinome (pN+) verglichen. Die Differenzierung der 265 pN0- und 229 pN+-Fälle zeigte signifikant unterschiedliche Lymphknoten-Metastasierungsstadien für die vier untersuchten Tumortypen. Die Plattenepithelkarzinome waren bereits zu 51,6% metastasiert. Bei den anderen Karzinomtypen war der Tumor in ca. 40% der Fälle zum OP-Zeitpunkt in die Lymphknoten metastasiert ($p = 0,0030$).

Rund 60% der Adenokarzinome, der großzelligen und der kleinzelligen Bronchialkarzinome waren im pN0-Stadium. Lediglich die Plattenepithelkarzinome wichen hier mit knapp der Hälfte (48,4%) von den vorher genannten Zelltypen ab. Die Adenokarzinome (17,2%), die großzelligen Bronchialkarzinome (15,9%) und die kleinzelligen Bronchialkarzinome (15,0%) wiesen einen Anteil von etwa 15% im pN1-Stadium auf, die Plattenepithelkarzinome 33,8%.

In den pN2-Stadien kamen mit ungefähr einem Viertel des jeweiligen Anteils am Gesamtkollektiv die großzelligen Bronchialkarzinome mit 27,0%, die kleinzelligen Bronchialkarzinome mit 25,0% und die Adenokarzinome mit 22,0% vor. Auch hier fielen die Plattenepithelkarzinome durch die relativ geringe Häufigkeit von 17,4% in den pN2-Stadien auf. Die großzelligen und die kleinzelligen Bronchialkarzinome waren in den pN3-Stadien überhaupt nicht und die Adenokarzinome mit 2,7% rund sieben mal häufiger als die Plattenepithelkarzinome (0,4%) vertreten ($p = 0,0030$).

Tabelle 19: pN-Stadien nach den Tumorzelltypen in Relation zur Tumorage*

| Tumorzelltyp | | pN0 | pN1 | pN2 | pN3 | pN+ |
|--|----------|-----------|-----------|-----------|---------|-----------|
| | | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%)** |
| Adenokarzinom ($p = 0,0008$) | zentral | 8 (34,8) | 10 (43,5) | 4 (17,4) | 1 (4,3) | 15 (65,2) |
| | peripher | 45 (67,2) | 5 (7,5) | 15 (22,4) | 2 (3,0) | 22 (32,8) |
| Plattenepithelkarzinom ($p = 0,0154$) | zentral | 28 (41,2) | 29 (42,6) | 10 (14,7) | 1 (1,5) | 40 (58,8) |
| | peripher | 29 (64,4) | 10 (22,2) | 6 (13,3) | 0 (0,0) | 16 (35,6) |
| großzelliges Karzinom (n. s.) | zentral | 3 (50,0) | 0 (0,0) | 3 (50,0) | 0 (0,0) | 3 (50,0) |
| | peripher | 13 (54,2) | 4 (16,7) | 7 (29,2) | 0 (0,0) | 11 (45,8) |
| kleinzelliges Karzinom ($p = 0,0342$) | zentral | 0 (0,0) | 1 (33,3) | 2 (66,7) | 0 (0,0) | 3 (100,0) |
| | peripher | 5 (83,3) | 1 (16,7) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (16,7) |

*Die p-Werte beziehen sich hier auf die Signifikanz der Verteilung zentral und peripher gelegener Karzinome. **Die Angaben bei pN+-Stadien fassen die Werte der Stadien pN1–pN3 zusammen und bilden so die entsprechende Ergänzung zu den Angaben der pN0-Stadien.

Im Vergleich des Lymphknoten-Metastasierungsverhaltens hatten die Tumoren der linken Lungenseite mit 53,9% eine signifikant höhere Lymphknoten-Metastasierungsrate als die der rechten Seite mit 40,3% ($p = 0,0278$; Tabelle 20).

Tabelle 20: Metastasierungsverhalten der Tumoren getrennt nach linker und rechter Lungenseite

| pN-Stadien ($p = 0,0278$) | pN0 | pN1 | pN2 | pN3 | pN+ |
|--------------------------------|------------|-----------|-----------|---------|------------|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| links | 102 (46,1) | 64 (29,0) | 52 (23,5) | 3 (1,4) | 119 (53,9) |
| rechts | 163 (59,7) | 57 (20,9) | 50 (18,3) | 3 (1,1) | 107 (40,3) |

Vergleicht man das Metastasierungsverhalten in Abhängigkeit von den betroffenen Lungenanteilen ungeachtet der Seitenzugehörigkeit insgesamt, so hatten bei einem singulär befallenen Lungenanteil zwischen 37,2 und 42,8% der Patienten einen Lymphknotenbefall. Bei Erkrankung der ganzen Lunge lag die Metastasierungsrate bei 76,8% ($p < 0,0001$; Tabelle 21).

Tabelle 21: Metastasierungsverhalten nach befallenen Lungenanteilen, hier nicht nach Seitenzugehörigkeit unterschieden

| Lokalisation (beide Lungenseiten) | pN0 | pN1 | pN2 | pN3 | pN+ |
|--------------------------------------|------------|------------|------------|---------|------------|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| ganze Lunge | 19 (23,2) | 34 (41,5) | 28 (34,1) | 1 (1,2) | 63 (76,8) |
| Oberlappen (OL) | 147 (57,2) | 61 (23,7) | 45 (17,5) | 4 (1,6) | 110 (42,8) |
| Mittellappen (ML) | 5 (62,5) | 2 (25,0) | 1 (12,5) | 0 (0,0) | 3 (37,5) |
| Unterlappen (UL) | 81 (62,8) | 22 (17,1) | 25 (19,4) | 1 (0,8) | 48 (37,2) |
| OL und ML/Lingula | 9 (81,8) | 0 (0,0) | 2 (18,2) | 0 (0,0) | 2 (18,2) |
| UL und ML/Lingula | 4 (57,1) | 2 (28,6) | 1 (14,3) | 0 (0,0) | 3 (42,9) |
| Gesamt | 265 (53,6) | 121 (24,5) | 102 (20,6) | 6 (1,2) | 229 (46,4) |

4.2 Immun- und lektinhistochemische Untersuchungen

4.2.1 Immun- und lektinhistochemische Befunde

In Abbildung 7 ist eine Übersicht über den Prozentsatz der positiven Tumorgewebe-reaktionen der acht verschiedenen Marker entsprechend der jeweiligen Tumorzelltypen grafisch dargestellt. Dazu sind die zugehörigen absoluten Werte in Tabelle 22 angegeben.

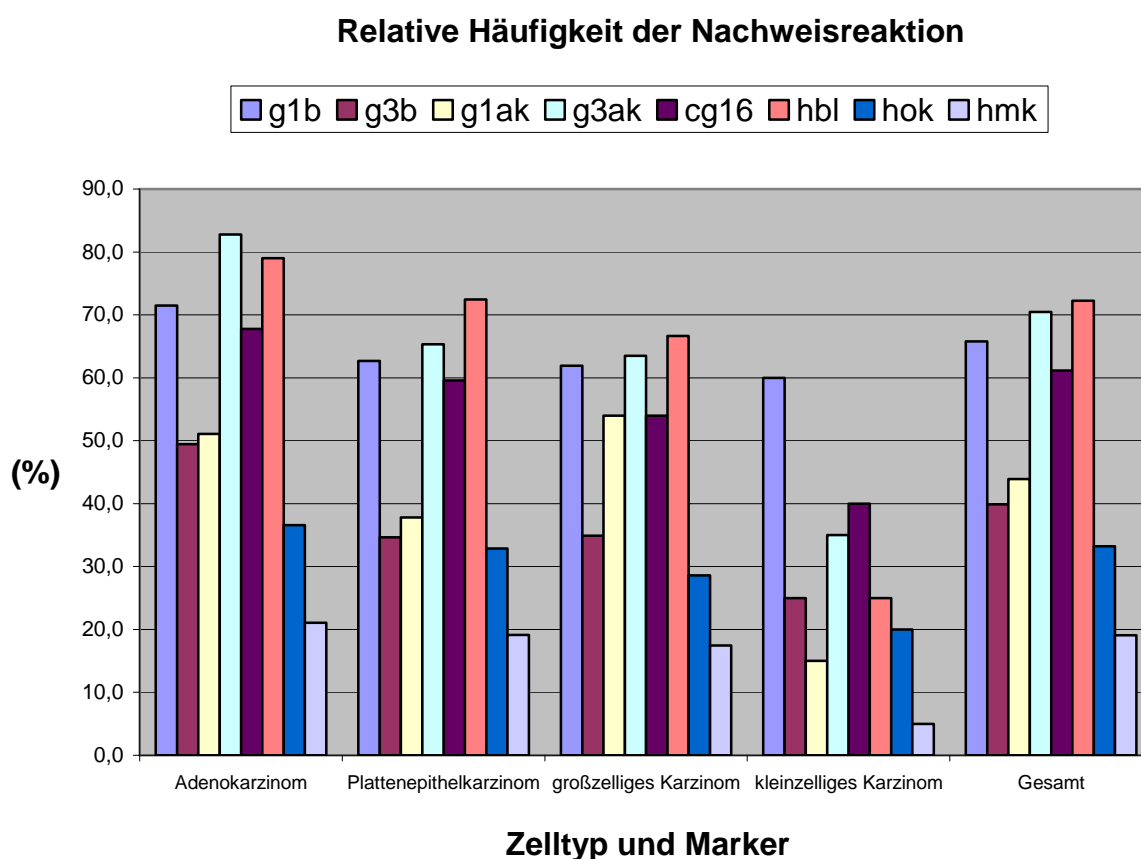


Abbildung 7: Färbeverhalten der einzelnen Tumorzelltypen bezogen auf den jeweiligen Marker

Tabelle 22: Relative Häufigkeit der Marker mit positiver Färbereaktion in Relation zu den einzelnen Tumorzelltypen

| | Adeno- karzinom | Plattenepithel- karzinom | großzelliges Karzinom | kleinzelliges Karzinom | Gesamt |
|--------------------------|--------------------|-----------------------------|--------------------------|---------------------------|-------------|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n* (%) |
| | 186 (100,0) | 225 (100,0) | 63 (100,0) | 20 (100,0) | 494 (100,0) |
| g1b (n. s.) | 133 (71,5) | 141 (62,7) | 39 (61,9) | 12 (60,0) | 325 (65,8) |
| g1ak (p = 0,0008) | 95 (51,1) | 85 (37,8) | 34 (54,0) | 3 (15,0) | 217 (43,9) |
| g3b (p = 0,0068) | 92 (49,5) | 78 (34,7) | 22 (34,9) | 5 (25,0) | 197 (39,9) |
| g3ak (p < 0,0001) | 154 (82,8) | 147 (65,3) | 40 (63,5) | 7 (35,0) | 348 (70,4) |
| cg16 (p = 0,0324) | 126 (67,7) | 134 (59,6) | 34 (54,0) | 8 (40,0) | 302 (61,1) |
| hbl (p < 0,0001) | 147 (79,0) | 163 (72,4) | 42 (66,7) | 5 (25,0) | 357 (72,3) |
| hok (n. s.) | 68 (36,6) | 74 (32,9) | 18 (28,6) | 4 (20,0) | 164 (33,2) |
| hmk (n. s.) | 39 (21,1) | 43 (19,1) | 11 (17,5) | 1 (5,0) | 94 (19,1) |

* entspricht in dieser Spalte 100% der positiven Färbereaktion des jeweiligen Markers. Der hier in Klammern angegebene Prozentwert bezieht sich auf das Gesamtkollektiv.

Betrachtet man die einzelnen Marker, so zeigten sich bei g1ak, g3b, g1ak, g3ak, cg16 und hbl signifikante Werte in Bezug auf die verschiedenen Tumorzelltypen.

Tabelle 23: Relative Häufigkeit der Marker mit positiver Färbereaktion in Relation zu den pT-Stadien

| | pT1 | pT2 | pT3 | pT4 | Gesamt |
|--------------------------|------------|-------------|-------------|------------|-------------|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n* (%) |
| | 76 (100,0) | 301 (100,0) | 106 (100,0) | 11 (100,0) | 494 (100,0) |
| g1b (n. s.) | 52 (68,4) | 205 (68,1) | 63 (59,4) | 5 (45,5) | 325 (65,8) |
| g1ak (n. s.) | 33 (43,4) | 131 (43,5) | 47 (44,3) | 6 (54,5) | 217 (43,9) |
| g3b (n. s.) | 37 (48,7) | 118 (39,2) | 37 (34,9) | 5 (45,5) | 197 (39,9) |
| g3ak (p = 0,0027) | 57 (75,0) | 224 (74,4) | 59 (55,7) | 8 (72,7) | 348 (70,4) |
| cg16 (n. s.) | 47 (61,8) | 192 (63,8) | 57 (53,8) | 6 (54,5) | 302 (61,1) |
| hbl (p = 0,0003) | 50 (65,8) | 236 (78,4) | 67 (63,2) | 4 (36,4) | 357 (72,3) |
| hok (n. s.) | 7 (9,2) | 101 (33,6) | 34 (32,1) | 2 (18,2) | 164 (33,2) |
| hmk (n. s.) | 1 (1,3) | 57 (18,9) | 16 (15,1) | 0 (0,0) | 94 (19,0) |

* entspricht in dieser Spalte 100% der positiven Färbereaktion des jeweiligen Markers. Der hier in Klammern angegebene Prozentwert bezieht sich auf das Gesamtkollektiv.

Die Expression von Galektin-3 trat in den pT1- und den pT2-Stadien in jeweils rund drei Viertel der Fälle ($p = 0,0027$) am häufigsten auf. Heparinbindendes Lektin wurde ebenso häufig von Tumoren der pT2-Stadien exprimiert ($p = 0,0003$; Tabelle 23).

Tabelle 24: Relative Häufigkeit der Marker mit positiver Färbereaktion in Relation zu den pN-Stadien

| | pN0 | pN1 | pN2 | pN3 | pN+ | Gesamt |
|---------------------|------------|------------|------------|----------|------------|------------|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n* (%) |
| | 265(100,0) | 121(100,0) | 102(100,0) | 6(100,0) | 229(100,0) | 494(100,0) |
| g1b (n. s.) | 170 (64,2) | 82 (67,8) | 69 (67,6) | 4 (66,7) | 155 (67,7) | 325 (65,8) |
| g1ak (n. s.) | 107 (40,4) | 59 (48,8) | 48 (47,1) | 3 (50,0) | 110 (48,0) | 217 (43,9) |
| g3b (n. s.) | 103 (38,9) | 49 (40,5) | 41 (40,2) | 4 (66,7) | 94 (41,0) | 197 (39,9) |
| g3ak (n. s.) | 198 (74,7) | 76 (62,8) | 69 (67,6) | 4 (66,7) | 150 (65,5) | 348 (70,4) |
| cg16 (n. s.) | 162 (61,1) | 74 (61,2) | 61 (59,8) | 5 (83,3) | 140 (61,1) | 302 (61,1) |
| hbl (n. s.) | 194 (73,2) | 94 (77,7) | 65 (63,7) | 4 (66,7) | 163 (71,2) | 357 (72,3) |
| hok (n. s.) | 81 (30,6) | 43 (35,5) | 38 (37,3) | 2 (33,3) | 83 (36,2) | 164 (33,2) |
| hmk (n. s.) | 55 (20,8) | 16 (13,2) | 20 (19,6) | 3 (50,0) | 39 (17,0) | 94 (19,0) |

* entspricht in dieser Spalte 100% der positiven Färbereaktion des jeweiligen Markers. Der hier in Klammern angegebene Prozentwert bezieht sich auf das Gesamtkollektiv.

Hinsichtlich ihrer Verteilung auf die pN-Stadien zeigten die Marker keine Unterschiede (Tabelle 24).

4.2.1.1 Immun- und lektinhistochemische Befunde basierend auf den pT-Stadien

4.2.1.1.1 Galektin-1-Bindung (g1b) und Galektin-1-Expression (g1ak)

Tabelle 25: Relative Häufigkeit der Galektin-1 bindenden und der Galektin-1 exprimierenden Tumorzelltypen hinsichtlich der Verteilung auf die pT-Stadien

| g1b-positiv (p = 0,0177) | pT1 | | pT2 | | pT3 | | pT4 | | Gesamt | |
|-------------------------------------|-------------------------------------|------------|------------------------------------|------------|------------------------------------|------------|------------------------------------|------------|------------------------------------|------------|
| | n₁ n₂* | (%) | n₁ n₂ | (%) | n₁ n₂ | (%) | n₁ n₂ | (%) | n₁ n₂ | (%) |
| Adenokarzinom | 26 38 | 68,4 | 88 120 | 73,3 | 15 20 | 75,0 | 4 8 | 50,0 | 133 186 | 71,5 |
| Plattenepithelkarzinom | 16 20 | 80,0 | 83 132 | 62,9 | 41 70 | 58,6 | 1 3 | 33,3 | 141 225 | 62,7 |
| großzelliges Karzinom | 8 13 | 61,5 | 25 38 | 65,8 | 6 12 | 50,0 | 0 0 | | 39 63 | 61,9 |
| kleinzelliges Karzinom | 2 5 | 40,0 | 9 11 | 81,8 | 1 4 | 25,0 | 0 0 | | 12 20 | 60,0 |
| Gesamt | 52 76 | 68,4 | 205 301 | 68,1 | 63 106 | 59,4 | 5 11 | 45,5 | 325 494 | 65,8 |
| g1ak-positiv (p = 0,1758) | | | | | | | | | | |
| Adenokarzinom | 17 38 | 44,7 | 61 120 | 50,8 | 12 20 | 60,0 | 5 8 | 62,5 | 95 186 | 51,1 |
| Plattenepithelkarzinom | 11 20 | 55,0 | 47 132 | 35,6 | 26 70 | 37,1 | 1 3 | 33,3 | 85 225 | 37,8 |
| großzelliges Karzinom | 5 13 | 38,5 | 21 38 | 55,3 | 8 12 | 66,7 | 0 0 | | 34 63 | 54,0 |
| kleinzelliges Karzinom | 0 5 | 0,0 | 2 11 | 18,2 | 1 4 | 25,0 | 0 0 | | 3 20 | 15,0 |
| Gesamt | 33 76 | 43,4 | 131 301 | 43,5 | 47 106 | 44,3 | 6 11 | 54,5 | 217 494 | 43,9 |

*n₁ entspricht der Anzahl der Fälle mit positiver Nachweisreaktion des untersuchten Zelltyps mit dem jeweils angewandten Marker im zugeordneten pT-Stadium. n₂ entspricht der Gesamtzahl des jeweiligen Zelltyps im entsprechenden pT-Stadium.

Galektin-1-Bindung (g1b)

Die Plattenepithelkarzinome wiesen ihr maximales Galektin-1-Bindungsvermögen im pT1-Stadium zu 80,0% auf. Bei steigenden pT-Stadien verringerte sich die Häufigkeit der Ausprägung dieses Merkmals. Die Adenokarzinome hingegen erreichten bei geringfügigem Anstieg ihr maximales Galektin-1-Bindungsvermögen im Stadium pT3 (75,0%). Die großzelligen und die kleinzelligen Bronchialkarzinome hatten ihr maximales Galektin-1-Bindungsvermögen im pT2-Stadium mit jeweils 65,8% und 81,8%.

Die Veränderung der Ausprägung dieses Merkmals, bezogen auf die pT-Stadien, war signifikant ($p = 0,0177$).

Galektin-1-Expression (g1ak)

Die Adenokarzinome zeigten ihre maximale Galektin-1-Expression mit 62,5% im pT4-Stadium. Im pT1-Stadium war dieses Merkmal nur in 44,7% der Fälle nachweisbar. Diese Eigenschaft der ansteigenden Galektin-1-Expression bei zunehmenden T-Stadien fand sich ebenso bei den großzelligen wie bei den kleinzelligen Bronchialkarzinomen, mit Höchstwerten von 66,7% und 25,0% im pT3-Stadium. Die häufigste Galektin-1-Expression der Plattenepithelkarzinome fand sich bei 55,0% im pT1-Stadium, welche mit Fortschreiten der pT-Stadien abnahm. Dennoch zeigte die Betrachtung der Galektin-1-Expression, bezogen auf die pT-Stadien, keine statistische Signifikanz ($p = 0,1758$).

4.2.1.1.2 Galektin-3-Bindung (g3b) und Galektin-3-Expression (g3ak)

Tabelle 26: Relative Häufigkeit der Galektin-3 bindenden und der Galektin-3 exprimierenden positiven Tumorzelltypen hinsichtlich der Verteilung auf die pT-Stadien

| g3b-positiv ($p < 0,0001$) | pT1 | | pT2 | | pT3 | | pT4 | | Gesamt | |
|---|-------------------------------------|------------|------------------------------------|------------|------------------------------------|------------|------------------------------------|------------|------------------------------------|------------|
| | n₁ n₂* | (%) | n₁ n₂ | (%) | n₁ n₂ | (%) | n₁ n₂ | (%) | n₁ n₂ | (%) |
| Adenokarzinom | 22 38 | 57,9 | 59 120 | 49,2 | 6 20 | 30,0 | 5 8 | 62,5 | 92 186 | 49,5 |
| Plattenepithelkarzinom | 8 20 | 40,0 | 42 132 | 31,8 | 28 70 | 40,0 | 0 3 | 0,0 | 78 225 | 34,7 |
| großzelliges Karzinom | 7 13 | 53,8 | 13 38 | 34,2 | 2 12 | 16,7 | 0 0 | | 22 63 | 34,9 |
| kleinzelliges Karzinom | 0 5 | 0,0 | 4 11 | 36,4 | 1 4 | 25,0 | 0 0 | | 5 20 | 25,0 |
| Gesamt | 37 76 | 48,7 | 118 301 | 39,2 | 37 106 | 34,9 | 5 11 | 45,5 | 197 494 | 39,9 |
| g3ak-positiv ($p = 0,0026$) | | | | | | | | | | |
| Adenokarzinom | 35 38 | 92,1 | 99 120 | 82,5 | 15 20 | 75,0 | 5 8 | 62,5 | 154 186 | 82,8 |
| Plattenepithelkarzinom | 13 20 | 65,0 | 93 132 | 70,5 | 38 70 | 54,3 | 3 3 | 100,0 | 147 225 | 65,3 |
| großzelliges Karzinom | 9 13 | 69,2 | 26 38 | 68,4 | 5 12 | 41,7 | 0 0 | | 40 63 | 63,5 |
| kleinzelliges Karzinom | 0 5 | 0,0 | 6 11 | 54,5 | 1 4 | 25,0 | 0 0 | | 7 20 | 35,0 |
| Gesamt | 57 76 | 75,0 | 224 301 | 74,4 | 59 106 | 55,7 | 8 11 | 72,7 | 348 494 | 70,4 |

*n₁ entspricht der Anzahl der Fälle mit positiver Nachweisreaktion des untersuchten Zelltyps mit dem jeweils angewandten Marker im zugeordneten pT-Stadium. n₂ entspricht der Gesamtzahl des jeweiligen Zelltyps im entsprechenden pT-Stadium.

Galektin-3-Bindung (g3b)

Bei den Adenokarzinomen war das Galektin-3-Bindungsvermögen am häufigsten im pT4-Stadium (62,5%) vorzufinden, wobei hier über die Stadien pT1 (57,9%) bis pT3 (30,0%) eine deutliche Verringerung dieser Eigenschaft festzustellen war. Bei den großzelligen Bronchialkarzinomen zeigte sich dieses Merkmal am häufigsten (53,8%) in den pT1-Stadien, um dann in fortgeschrittenen pT-Stadien kontinuierlich abzufallen. Die Plattenepithelkarzinome banden zu je 40% Galektin-3 in den pT1- und in den pT3-Stadien ($p < 0,0001$).

Galektin-3-Expression (g3ak)

Im pT1-Stadium exprimierten die Adenokarzinome in 92,1% der Fälle Galektin-3. Bei steigenden pT-Stadien verringerte sich dieses Merkmal sukzessive (pT4 = 62,5%). Auch die großzelligen Bronchialkarzinome zeigten ein deutlich häufigeres Auftreten dieser Eigenschaft in den frühen pT-Stadien (pT1 = 69,2%; pT2 = 68,4%), gegenüber dem Stadium pT3 (41,7%). Die Plattenepithelkarzinome exprimierten in den pT2-Stadien zu 70,5% und in den pT4-Stadien zu 100% Galektin-3. Die kleinzelligen Bronchialkarzinome zeigten die stärkste Galektin-3-Expression zu 54,5% im pT2-Stadium ($p = 0,0026$).

4.2.1.1.3 CG-16-Bindung

Tabelle 27: Relative Häufigkeit der CG-16 bindenden Tumorzelltypen hinsichtlich der Verteilung auf die pT-Stadien

| cg16-positiv ($p = 0,0095$) | pT1 | | pT2 | | pT3 | | pT4 | | Gesamt | |
|----------------------------------|----------------------------------|------|--------------------------------|------|--------------------------------|------|--------------------------------|------|--------------------------------|------|
| | n ₁ n ₂ * | (%) | n ₁ n ₂ | (%) | n ₁ n ₂ | (%) | n ₁ n ₂ | (%) | n ₁ n ₂ | (%) |
| Adenokarzinom | 28 38 | 73,7 | 80 120 | 66,7 | 13 20 | 65,0 | 5 8 | 62,5 | 126 186 | 67,7 |
| Plattenepithelkarzinom | 13 20 | 65,0 | 83 132 | 62,9 | 37 70 | 52,9 | 1 3 | 33,3 | 134 225 | 59,6 |
| großzelliges Karzinom | 5 13 | 38,5 | 23 38 | 60,5 | 6 12 | 50,0 | 0 0 | | 34 63 | 54,0 |
| kleinzelliges Karzinom | 1 5 | 20,0 | 6 11 | 54,5 | 1 4 | 25,0 | 0 0 | | 8 20 | 40,0 |
| Gesamt | 47 76 | 61,8 | 192 301 | 63,8 | 57 106 | 53,8 | 6 11 | 54,5 | 302 494 | 61,1 |

*n₁ entspricht der Anzahl der Fälle mit positiver Nachweisreaktion des untersuchten Zelltyps mit dem jeweils angewandten Marker im zugeordneten pT-Stadium. n₂ entspricht der Gesamtzahl des jeweiligen Zelltyps im entsprechenden pT-Stadium.

Am häufigsten banden die Adenokarzinome (73,7%) und die Plattenepithelkarzinome (65,0%) jeweils CG-16 in den pT1-Stadien. Die Häufigkeit der Ausprägung dieses Merkmals verringerte sich in späteren Stadien bei den Plattenepithelkarzinomen signifikant stärker als bei den Adenokarzinomen. Die großzelligen und die kleinzelligen Bronchialkarzinome zeigten am häufigsten Nachweisreaktionen in ihren pT2-Stadien (60,5%, 54,5%; $p = 0,0095$).

4.2.1.1.4 Expression des heparinbindenden Lektins (hbl)

Tabelle 28: Relative Häufigkeit der heparinbindendes Lektin exprimierenden Tumorzelltypen hinsichtlich der Verteilung auf die pT-Stadien

| hbl-positiv ($p = 0,0003$) | pT1 | | pT2 | | pT3 | | pT4 | | Gesamt | |
|--|----------------------------------|------|--------------------------------|------|--------------------------------|------|--------------------------------|------|--------------------------------|------|
| | n ₁ n ₂ * | (%) | n ₁ n ₂ | (%) | n ₁ n ₂ | (%) | n ₁ n ₂ | (%) | n ₁ n ₂ | (%) |
| Adenokarzinom | 30 38 | 78,9 | 100 120 | 83,3 | 14 20 | 70,0 | 3 8 | 37,5 | 147 186 | 79,0 |
| Plattenepithelkarzinom | 12 20 | 60,0 | 103 132 | 78,0 | 47 70 | 67,1 | 1 3 | 33,3 | 163 225 | 72,4 |
| großzelliges Karzinom | 8 13 | 61,5 | 28 38 | 73,7 | 6 12 | 50,0 | 0 0 | | 42 63 | 66,7 |
| kleinzelliges Karzinom | 0 5 | 0,0 | 5 11 | 45,5 | 0 4 | 0,0 | 0 0 | | 5 20 | 25,0 |
| Gesamt | 50 76 | 65,8 | 236 301 | 78,4 | 67 106 | 63,2 | 4 11 | 36,4 | 357 494 | 72,3 |

*n₁ entspricht der Anzahl der Fälle mit positiver Nachweisreaktion des untersuchten Zelltyps mit dem jeweils angewandten Marker im zugeordneten pT-Stadium. n₂ entspricht der Gesamtzahl des jeweiligen Zelltyps im entsprechenden pT-Stadium.

Alle untersuchten Zelltypen exprimierten heparinbindendes Lektin am häufigsten in den pT2-Stadien. Nächsthäufig zeigten die Adenokarzinome (78,9%) und die großzelligen Bronchialkarzinome (61,5%) dieses Merkmal in den pT1-Stadien häufiger als in den pT3-Stadien. Bei den Plattenepithelkarzinomen (67,1%) fand sich diese Eigenschaft vergleichsweise häufiger im pT3-Stadium (67,1%) als im pT1-Stadium (60%; $p = 0,0003$).

4.2.1.1.5 Bindung von Hyaluronsäure ohne (hok) und mit Kalzium (hmk)

Tabelle 29: Relative Häufigkeit der ohne Kalzium Hyaluronsäure bindenden und der mit Kalzium Hyaluronsäure bindenden Tumorzelltypen hinsichtlich ihrer Verteilung auf die pT-Stadien

| hok-positiv (p = 0,2060) | pT1 | | pT2 | | pT3 | | pT4 | | Gesamt | |
|------------------------------------|-------------------------------------|------------|------------------------------------|------------|------------------------------------|------------|------------------------------------|------------|------------------------------------|------------|
| | n₁ n₂* | (%) | n₁ n₂ | (%) | n₁ n₂ | (%) | n₁ n₂ | (%) | n₁ n₂ | (%) |
| Adenokarzinom | 15 38 | 39,5 | 44 120 | 36,7 | 8 20 | 40,0 | 1 8 | 12,5 | 68 186 | 36,6 |
| Plattenepithelkarzinom | 9 20 | 45,0 | 41 132 | 31,1 | 23 70 | 32,9 | 1 3 | 33,3 | 74 225 | 32,9 |
| großzelliges Karzinom | 3 13 | 23,1 | 12 38 | 31,6 | 3 12 | 25,0 | 0 0 | | 18 63 | 28,6 |
| kleinzelliges Karzinom | 0 5 | 0,0 | 4 11 | 36,4 | 0 4 | 0,0 | 0 0 | | 4 20 | 20,0 |
| Gesamt | 27 76 | 35,5 | 101 301 | 33,6 | 34 106 | 32,1 | 2 11 | 18,2 | 164 494 | 33,2 |
| hmk-positiv (p = 0,2119) | | | | | | | | | | |
| Adenokarzinom | 10 38 | 26,3 | 26 120 | 21,7 | 3 20 | 15,0 | 0 8 | 0,0 | 39 186 | 21,0 |
| Plattenepithelkarzinom | 7 20 | 35,0 | 24 132 | 18,2 | 12 70 | 17,1 | 0 3 | 0,0 | 43 225 | 19,1 |
| großzelliges Karzinom | 4 13 | 30,8 | 6 38 | 15,8 | 1 12 | 8,3 | 0 0 | | 11 63 | 17,5 |
| kleinzelliges Karzinom | 0 5 | 0,0 | 1 11 | 9,1 | 0 4 | 0,0 | 0 0 | | 1 20 | 5,0 |
| Gesamt | 21 76 | 27,6 | 57 301 | 18,9 | 16 106 | 15,1 | 0 11 | 0,0 | 94 494 | 19,0 |

*n₁ entspricht der Anzahl der Fälle mit positiver Nachweisreaktion des untersuchten Zelltyps mit dem jeweils angewandten Marker im zugeordneten pT-Stadium. n₂ entspricht der Gesamtzahl des jeweiligen Zelltyps im entsprechenden pT-Stadium.

Bindung von Hyaluronsäure ohne Kalzium (hok)

Die Plattenepithelkarzinome zeigten im pT1-Stadium zu 45,0% die Fähigkeit, Hyaluronsäure ohne Zugabe von Kalzium zu binden. In den Stadien pT2–pT4 kam dieses Merkmal nahezu gleich häufig in rund einem Drittel der Fälle vor. Die Adenokarzinome besaßen diese Eigenschaft in den Stadien pT1 bis pT3 in ungefähr 40% der Fälle gleich häufig, um dann im pT4-Stadium auf 12,5% abzusinken. Die großzelligen und die kleinzelligen Bronchialkarzinome wiesen dieses Merkmal am deutlichsten in den pT2-Stadien auf. Die unterschiedliche Ausprägung dieses Merkmals zeigte keine statistische Signifikanz (p = 0,2060).

Bindung von Hyaluronsäure mit Kalzium (hmk)

Deutlich zeigte sich bei den Plattenepithelkarzinomen (35,0%), bei den großzelligen Bronchialkarzinomen (30,8%) und bei den Adenokarzinomen (26,3%) in den pT1-Stadien gehäuft die Eigenschaft, Hyaluronsäure mit Kalzium zu binden. Mit Erhöhung der pT-Stadien kam dieses Merkmal bei den großzelligen Bronchialkarzinomen, den Adenokarzinomen und den Plattenepithelkarzinomen sukzessive weniger häufig vor. Diese Unterschiede zeigten hier keine statistische Signifikanz ($p = 0,2060$).

4.2.1.2 Immun- und lektinhistochemische Befunde basierend auf den pN-Stadien

4.2.1.2.1 Galektin-1-Bindung (g1b) und Galektin-1-Expression (g1ak)

Tabelle 30: Relative Häufigkeit der Galektin-1 bindenden und der Galektin-1 exprimierenden positiven Tumorzelltypen hinsichtlich der Verteilung auf die pN-Stadien

| g1b-positiv ($p = 0,0019$) | pN0 | | pN1 | | pN2 | | pN3 | | pN+ | | Gesamt | |
|---|-------------------------------------|------------|------------------------------------|------------|------------------------------------|------------|------------------------------------|------------|------------------------------------|------------|------------------------------------|------------|
| | n₁ n₂* | (%) | n₁ n₂ | (%) | n₁ n₂ | (%) | n₁ n₂ | (%) | n₁ n₂ | (%) | n₁ n₂ | (%) |
| Adenokarzinom | 76 108 | 70,4 | 23 32 | 71,9 | 30 41 | 73,2 | 4 5 | 80,0 | 57 78 | 73,1 | 133 186 | 71,5 |
| Plattenepithelkarzinom | 65 109 | 59,6 | 52 76 | 68,4 | 24 39 | 61,5 | 0 1 | 0,0 | 76 116 | 65,5 | 141 225 | 62,7 |
| großzelliges Karzinom | 22 36 | 61,1 | 4 10 | 40,0 | 13 17 | 76,5 | 0 0 | | 17 27 | 63,0 | 39 63 | 61,9 |
| kleinzelliges Karzinom | 7 12 | 58,3 | 3 3 | 100,0 | 2 5 | 40,0 | 0 0 | | 5 8 | 62,5 | 12 20 | 60,0 |
| Gesamt | 170 265 | 64,2 | 82 121 | 67,8 | 69 102 | 67,6 | 4 6 | 66,7 | 155 229 | 67,7 | 325 494 | 65,8 |
| g1ak-positiv ($p = 0,3968$) | | | | | | | | | | | | |
| Adenokarzinom | 49 108 | 45,4 | 19 32 | 59,4 | 25 41 | 61,0 | 2 5 | 40,0 | 46 78 | 59,0 | 95 186 | 51,1 |
| Plattenepithelkarzinom | 42 109 | 38,5 | 30 76 | 39,5 | 12 39 | 30,8 | 1 1 | 100,0 | 43 116 | 37,1 | 85 225 | 37,8 |
| großzelliges Karzinom | 15 36 | 41,7 | 9 10 | 90,0 | 10 17 | 58,8 | 0 0 | | 19 27 | 70,4 | 34 63 | 54,0 |
| kleinzelliges Karzinom | 1 12 | 8,3 | 1 3 | 33,3 | 1 5 | 20,0 | 0 0 | | 2 8 | 25,0 | 3 20 | 15,0 |
| Gesamt | 107 265 | 40,4 | 58 121 | 47,9 | 48 102 | 47,1 | 3 6 | 50,0 | 107 229 | 46,7 | 217 494 | 43,9 |

* n_1 entspricht der Anzahl der Fälle mit positiver Nachweisreaktion des untersuchten Zelltyps mit dem jeweils angewandten Marker im zugeordneten pN-Stadium. n_2 entspricht der Gesamtzahl des jeweiligen Zelltyps im entsprechenden pN-Stadium.

Galektin-1-Bindung (g1b)

Alle untersuchten Zelltypen zeigten im Vergleich der pN0- zu den pN+-Stadien einen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit Galektin-1 zu binden, wobei die pN+-Stadien eine häufigere Bindung aufwiesen. Die absoluten Unterschiede waren dabei jedoch gering. Die Ausprägung dieses Merkmals lag bei den Adenokarzinomen (pN0 = 70,4%, pN+ = 73,1%) auf vergleichsweise höherem Niveau als bei den anderen Zelltypen. Die Plattenepithelkarzinome (pN0 = 59,6%, pN+ = 65,5%) wiesen dabei den größten absoluten Unterschied zwischen den pN0- und den pN+-Stadien auf ($p = 0,0019$).

Galektin-1-Expression (g1ak)

Die Adenokarzinome und die großzelligen Bronchialkarzinome exprimierten in den pN+-Stadien (59,0%; 70,4%) häufiger Galektin-1 als in den pN0-Stadien (45,4%; 41,7%). Die großzelligen Bronchialkarzinome zeigten im pN1-Stadium in 90% der Fälle den höchsten Wert. Die Plattenepithelkarzinome wiesen bei der Ausprägung dieses Merkmals keine deutlichen Unterschiede zwischen den pN-Stadien auf. Die Ergebnisse dieser Untersuchung erreichten kein statistisch signifikantes Niveau.

4.2.1.2.2 Galektin-3-Bindung (g3b) und Galektin-3-Expression (g3ak)

Tabelle 31: Relative Häufigkeit der Galektin-3 bindenden und der Galektin-3 exprimierenden positiven Tumorzelltypen hinsichtlich der Verteilung auf die pN-Stadien

| g3b-positiv (p = 0,2495) | pN0 | | pN1 | | pN2 | | pN3 | | pN+ | | Gesamt | |
|-------------------------------------|-------------------------------------|------------|------------------------------------|------------|------------------------------------|------------|------------------------------------|------------|------------------------------------|------------|------------------------------------|------------|
| | n₁ n₂* | (%) | n₁ n₂ | (%) | n₁ n₂ | (%) | n₁ n₂ | (%) | n₁ n₂ | (%) | n₁ n₂ | (%) |
| Adenokarzinom | 50 108 | 46,3 | 19 32 | 59,4 | 19 41 | 46,3 | 4 5 | 80,0 | 42 78 | 53,8 | 92 186 | 49,5 |
| Plattenepithelkarzinom | 39 109 | 35,8 | 25 76 | 32,9 | 14 39 | 35,9 | 0 1 | 0,0 | 39 116 | 33,6 | 78 225 | 34,7 |
| großzelliges Karzinom | 13 36 | 36,1 | 3 10 | 30,0 | 6 17 | 35,3 | 0 0 | | 9 27 | 33,3 | 22 63 | 34,9 |
| kleinzelliges Karzinom | 1 12 | 8,3 | 2 3 | 66,7 | 2 5 | 40,0 | 0 0 | | 4 8 | 50,0 | 5 20 | 25,0 |
| Gesamt | 103 265 | 38,9 | 49 121 | 40,5 | 41 102 | 40,2 | 4 6 | 66,7 | 94 229 | 41,0 | 197 494 | 39,5 |
| g3ak-positiv (p = 0,0064) | | | | | | | | | | | | |
| Adenokarzinom | 92 108 | 85,2 | 25 32 | 78,1 | 33 41 | 80,5 | 4 5 | 80,0 | 62 78 | 79,5 | 154 186 | 82,8 |
| Plattenepithelkarzinom | 73 109 | 67,0 | 48 76 | 63,2 | 26 39 | 66,7 | 0 1 | 0,0 | 74 116 | 63,8 | 147 225 | 65,3 |
| großzelliges Karzinom | 28 36 | 77,8 | 4 10 | 40,0 | 8 17 | 47,1 | 0 0 | | 12 27 | 44,4 | 40 63 | 63,5 |
| kleinzelliges Karzinom | 5 12 | 41,7 | 0 3 | 0,0 | 2 5 | 40,0 | 0 0 | | 2 8 | 25,0 | 7 20 | 35,0 |
| Gesamt | 198 265 | 74,7 | 77 121 | 63,6 | 69 102 | 67,6 | 4 6 | 66,7 | 15 229 | 65,5 | 348 494 | 70,4 |

*n₁ entspricht der Anzahl der Fälle mit positiver Nachweisreaktion des untersuchten Zelltyps mit dem jeweils angewandten Marker im zugeordneten pN-Stadium. n₂ entspricht der Gesamtzahl des jeweiligen Zelltyps im entsprechenden pN-Stadium.

Galektin-3-Bindung (g3b)

Die Adenokarzinome, die Plattenepithelkarzinome und die großzelligen Bronchialkarzinome zeigten, bezogen auf die pN-Stadien, keine signifikanten Unterschiede in ihrer Eigenschaft Galektin-3 zu binden. Bei der Betrachtung der kleinzelligen Bronchialkarzinome hinsichtlich dieses Merkmals ist die geringe Fallzahl zu berücksichtigen.

4.2.1.2.3 Galektin-3-Expression (g3ak)

Die Eigenschaft Galektin-3 zu exprimieren nahm mit steigenden pN-Stadien geringfügig ab (p = 0,0064). Bei den Plattenepithelkarzinomen (67,0–63,2%) trat dieses Merkmal insgesamt deutlich weniger häufig auf als bei den Adenokarzinomen (85,2 bis 78,1%). Die Galektin-3-Expression der großzelligen Bronchialkarzinome zeigte

die stärkste Abnahme und reduzierte sich von 77,8% der Fälle in den pN0-Stadien auf 44,4% in den pN+-Stadien.

4.2.1.2.4 CG-16-Bindung

Tabelle 32: Relative Häufigkeit der CG-16 bindenden Tumorzelltypen hinsichtlich der Verteilung auf die pN-Stadien

| cg16-positiv (p = 0,0173) | pN0 | | pN1 | | pN2 | | pN3 | | pN+ | | Gesamt | |
|------------------------------|----------------------------------|------|--------------------------------|------|--------------------------------|------|--------------------------------|-------|--------------------------------|------|--------------------------------|------|
| | n ₁ n ₂ * | (%) | n ₁ n ₂ | (%) | n ₁ n ₂ | (%) | n ₁ n ₂ | (%) | n ₁ n ₂ | (%) | n ₁ n ₂ | (%) |
| Adenokarzinom | 73 108 | 67,6 | 21 32 | 65,6 | 27 41 | 65,9 | 5 5 | 100,0 | 53 78 | 67,9 | 126 186 | 67,7 |
| Plattenepithelkarzinom | 68 109 | 62,4 | 44 76 | 57,9 | 22 39 | 56,4 | 0 1 | 0,0 | 66 116 | 56,9 | 134 225 | 59,6 |
| großzelliges Karzinom | 15 36 | 41,7 | 8 10 | 80,0 | 11 17 | 64,7 | 0 0 | | 19 27 | 70,4 | 34 63 | 54,0 |
| kleinzelliges Karzinom | 6 12 | 50,0 | 1 3 | 33,3 | 1 5 | 20,0 | 0 0 | | 2 8 | 25,0 | 8 20 | 40,0 |
| Gesamt | 162 265 | 61,1 | 74 121 | 61,2 | 61 102 | 59,8 | 5 6 | 83,3 | 140 229 | 61,1 | 302 494 | 60,7 |

*n₁ entspricht der Anzahl der Fälle mit positiver Nachweisreaktion des untersuchten Zelltyps mit dem jeweils angewandten Marker im zugeordneten pN-Stadium. n₂ entspricht der Gesamtzahl des jeweiligen Zelltyps im entsprechenden pN-Stadium.

Hinsichtlich der Fähigkeit CG-16 zu binden, fanden sich, bezogen auf die pN-Stadien, signifikante Unterschiede (p = 0,01739). Insgesamt banden die Plattenepithelkarzinome (59,6%) weniger häufig CG-16 als die Adenokarzinome (67,7%). Die Gruppe der großzelligen Bronchialkarzinome zeigte im pN+-Stadium (70,4%) deutlich häufiger CG-16 bindende Tumoren als im pN0-Stadium (41,7%). Auffällig war bei diesem Zelltyp der hohe Anteil der pN1-Stadien (80,0%).

4.2.1.2.5 Expression des heparinbindenden Lektins (hbl)

Tabelle 33: Relative Häufigkeit der heparinbindendes Lektin exprimierenden Tumorzelltypen hinsichtlich der Verteilung auf die pN-Stadien

| hbl-positiv (p = 0,0287) | pN0 | | pN1 | | pN2 | | pN3 | | pN+ | | Gesamt | |
|-----------------------------|----------------------------------|------|--------------------------------|------|--------------------------------|------|--------------------------------|------|--------------------------------|------|--------------------------------|------|
| | n ₁ n ₂ * | (%) | n ₁ n ₂ | (%) | n ₁ n ₂ | (%) | n ₁ n ₂ | (%) | n ₁ n ₂ | (%) | n ₁ n ₂ | (%) |
| Adenokarzinom | 89 108 | 82,4 | 26 32 | 81,3 | 28 41 | 68,3 | 4 5 | 80,0 | 58 78 | 74,4 | 147 186 | 79,0 |
| Plattenepithelkarzinom | 77 109 | 70,6 | 58 76 | 76,3 | 28 39 | 71,8 | 0 1 | 0,0 | 86 116 | 74,1 | 163 225 | 72,4 |
| großzelliges Karzinom | 25 36 | 69,4 | 9 10 | 90,0 | 8 17 | 47,1 | 0 0 | | 17 27 | 63,0 | 42 63 | 66,7 |
| kleinzelliges Karzinom | 3 12 | 25,0 | 1 3 | 33,3 | 1 5 | 20,0 | 0 0 | | 2 8 | 25,0 | 5 20 | 25,0 |
| Gesamt | 194 265 | 73,2 | 93 121 | 76,9 | 65 102 | 63,7 | 4 6 | 66,7 | 162 229 | 70,7 | 357 494 | 72,3 |

*n₁ entspricht der Anzahl der Fälle mit positiver Nachweisreaktion des untersuchten Zelltyps mit dem jeweils angewandten Marker im zugeordneten pN-Stadium. n₂ entspricht der Gesamtzahl des jeweiligen Zelltyps im entsprechenden pN-Stadium.

Der größte Unterschied zeigte sich hier bei den Adenokarzinomen, welche im pN0-Stadium 8% häufiger heparinbindendes Lektin exprimierten als im pN+-Stadium. Ebenso verhielten sich die großzelligen Bronchialkarzinome, hier betrug der Unterschied 6,4%. Bei beiden Zelltypen war der hohe Anteil an den pN1-Stadien auffällig. Im Gegensatz dazu exprimierten die Plattenepithelkarzinome im pN+-Stadium 3,5% häufiger heparinbindendes Lektin als im pN0-Stadium. Die Ergebnisse dieser Untersuchung waren statistisch signifikant ($p = 0,0287$), die absoluten Unterschiede jedoch gering.

4.2.1.2.6 Bindung von Hyaluronsäure ohne (hok) und mit Kalzium (hmk)

Tabelle 34: Relative Häufigkeit der ohne Kalzium Hyaluronsäure bindenden und der mit Kalzium Hyaluronsäure bindenden Tumorzelltypen hinsichtlich ihrer Verteilung auf die pN-Stadien

| hok-positiv ($p = 0,6723$) | pN0 | | pN1 | | pN2 | | pN3 | | pN+ | | Gesamt | |
|--|----------------------------------|------|--------------------------------|------|--------------------------------|------|--------------------------------|------|--------------------------------|------|--------------------------------|------|
| | n ₁ n ₂ * | (%) | n ₁ n ₂ | (%) | n ₁ n ₂ | (%) | n ₁ n ₂ | (%) | n ₁ n ₂ | (%) | n ₁ n ₂ | (%) |
| Adenokarzinom | 34 108 | 31,5 | 15 32 | 46,9 | 17 41 | 41,5 | 2 5 | 40,0 | 34 78 | 43,6 | 68 186 | 36,6 |
| Plattenepithelkarzinom | 35 109 | 32,1 | 24 76 | 31,6 | 15 39 | 38,5 | 0 1 | 0,0 | 39 116 | 33,6 | 74 225 | 32,9 |
| großzelliges Karzinom | 9 36 | 25,0 | 4 10 | 40,0 | 5 17 | 29,4 | 0 0 | | 9 27 | 33,3 | 18 63 | 28,6 |
| kleinzelliges Karzinom | 3 12 | 25,0 | 0 3 | 0,0 | 1 5 | 20,0 | 0 0 | | 1 8 | 12,5 | 4 20 | 20,0 |
| Gesamt | 81 265 | 30,6 | 43 265 | 35,5 | 38 102 | 37,3 | 2 6 | 33,3 | 83 229 | 36,2 | 164 494 | 33,2 |
| hmk-positiv ($p = 0,2143$) | | | | | | | | | | | | |
| Adenokarzinom | 22 108 | 20,4 | 6 32 | 18,8 | 8 41 | 19,5 | 3 5 | 60,0 | 17 78 | 21,8 | 39 186 | 21,0 |
| Plattenepithelkarzinom | 24 109 | 22,0 | 10 76 | 13,2 | 9 39 | 23,1 | 0 1 | 0,0 | 19 116 | 16,4 | 43 225 | 19,1 |
| großzelliges Karzinom | 9 36 | 25,1 | 0 10 | 0,0 | 2 17 | 11,8 | 0 0 | | 2 27 | 7,4 | 11 63 | 17,5 |
| kleinzelliges Karzinom | 0 12 | 0,0 | 0 3 | 0,0 | 1 5 | 20,0 | 0 0 | | 1 8 | 12,5 | 1 20 | 5,0 |
| Gesamt | 55 265 | 20,8 | 16 265 | 13,2 | 20 102 | 19,6 | 3 6 | 50,0 | 39 229 | 17,0 | 94 494 | 19,0 |

*n₁ entspricht der Anzahl der Fälle mit positiver Nachweisreaktion des untersuchten Zelltyps mit dem jeweils angewandten Marker im zugeordneten pN-Stadium. n₂ entspricht der Gesamtzahl des jeweiligen Zelltyps im entsprechenden pN-Stadium.

Bindung von Hyaluronsäure ohne Kalzium (hok)

Die pN0-Stadien der Adenokarzinome zeigten zu 31,5% die Fähigkeit Hyaluronsäure ohne Kalzium zu binden, während die pN+-Stadien dieses Merkmal zu 43,6% aufwiesen. Die großzelligen Bronchialkarzinome banden im pN1-Stadium mit 40,0% vergleichsweise häufiger Hyaluronsäure ohne Kalzium als in den anderen pN-Stadien. Bei den Plattenepithelkarzinomen fanden sich bei der Untersuchung dieses Merkmals, die pN-Stadien betreffend, keine deutlichen Unterschiede. Die unterschiedliche Verteilung zeigte hier keine statistische Signifikanz ($p = 0,6723$).

Hyaluronsäurebindung mit Kalzium (hmk)

Bei der Betrachtung der Eigenschaft, Hyaluronsäure mit Kalzium zu binden, fanden sich bei den Adenokarzinomen und bei den Plattenepithelkarzinomen keine klaren Unterschiede innerhalb der pN-Stadien. Die großzelligen Bronchialkarzinome banden im pN0-Stadium (25,1%) Hyaluronsäure mit Kalzium deutlich häufiger als in den pN+-Stadien (7,4%). Auch hier zeigte die Verteilung auf die pN-Stadien keine statistische Signifikanz ($p = 0,2143$).

4.2.1.3 Korrelation der Marker

Tabelle 35: Häufigkeit und kombiniertes Auftreten zweier Marker bei Tumorzellen bezogen auf das Gesamtkollektiv, $n = 494$ (100,0%)

| | g1b | g1ak | g3b | g3ak | cg16 | hbl | hok | hmk |
|-------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| g1b | 325 (65,8) | 161 (32,6) | 156 (31,6) | 253 (51,2) | 220 (44,5) | 256 (51,8) | 117 (23,7) | 73 (14,8) |
| g1ak | | 217 (43,9) | 86 (39,6) | 172 (34,8) | 145 (29,4) | 171 (34,6) | 66 (13,4) | 38 (7,7) |
| g3b | | | 197 (39,9) | 155 (31,4) | 143 (28,9) | 151 (30,6) | 78 (15,8) | 57 (11,5) |
| g3ak | | | | 348 (70,4) | 247 (50,0) | 281 (56,9) | 138 (27,9) | 77 (15,6) |
| cg16 | | | | | 302 (61,1) | 258 (52,2) | 131 (26,5) | 74 (15,0) |
| hbl | | | | | | 357 (72,3) | 145 (29,4) | 84 (17,0) |
| hok | | | | | | | 164 (33,2) | 52 (10,5) |
| hmk | | | | | | | | 94 (19,1) |

Größte Übereinstimmungen, bezogen auf das Gesamtkollektiv, traten in absteigender Reihenfolge bei g3ak und hbl in 56,9% ($n = 281$), bei hbl und cg16 in 52,2% ($n = 258$), bei g1b und hbl in 51,8% ($n = 256$) und bei g1b und g3ak in 51,2%

(n = 253) der Fälle auf. Kursiv gedruckte Werte haben keine statistische Signifikanz. Die Angaben sind deskriptiv.

4.2.2 Syntaktische Strukturanalyse und Färbeintensität

Die Ergebnisse sind in den Tabellen 50–62 im Anhang aufgeführt. Zusammenfassend lassen sich folgende Daten darstellen:

- Färbeintensität
- Abstand der Tumorzellen
- Abstand zwischen Tumorzelle und Lymphozyt
- Tumorzellzahl pro Cluster
- Clusterradius
- Entropie

Die Färbeintensität der Zellen wurde in nicht gefärbt, mittlere und starke Intensität eingeteilt und für jeden Marker bestimmt.

Von allen Tumorzelltypen mit positiver Färbereaktion hatten die kleinzelligen Karzinome die geringste mittlere Distanz der Zellen.

Bei Bronchialkarzinomen, die sowohl über Bindungsstellen für Galektin-1 und -3 verfügten als auch eine Expression von Galektin-1 und -3 zeigten, waren die Abstände der nicht gefärbten Tumorzellen deutlich größer als diejenigen bei Tumorzellen mit mittlerer Färbeintensität. Ein ähnlicher Befund ergab sich bei Bronchialkarzinomen, deren Zellen Bindungsstellen für CG-16 aufwiesen und das heparinbindende Lektin exprimierten. Ferner war der Abstand zwischen Tumorzelle und Lymphozyt bei den nicht gefärbten Zellen aller untersuchten Marker am geringsten und bei den Zellen mittlerer Färbeintensität am größten.

Auch die Zellzahl pro Tumorzellcluster war bei den nicht gefärbten Tumorzellpräparaten am geringsten und bei den Clustern mit mäßigem Färbegrad am größten.

Die NSCLC (cg16, hbl, hok, hmk) hatten einen geringfügig höheren Entropiewert als die kleinzelligen Bronchialkarzinome.

4.2.2.1 Galektin-1-Bindung (g1b)

Tabelle 36: Relativer Flächenanteil der Galektin-1 bindenden Tumorzellen

| g1b | Adenokarzinom (n = 122) | Plattenepithel- karzinom (n = 148) | großzelliges Karzinom (n = 41) | kleinzelliges Karzinom (n = 11) |
|------------|-----------------------------------|---|---|--|
| | $\bar{x} \pm s (\tilde{x})$ | $\bar{x} \pm s (\tilde{x})$ | $\bar{x} \pm s (\tilde{x})$ | $\bar{x} \pm s (\tilde{x})$ |
| PAT | 8,5 \pm 1,5 (8,7) | 8,7 \pm 1,5 (9,0) | 10,3 \pm 10,5 (9,0) | 8,3 \pm 1,0 (8,2) |
| PNT | 9,8 \pm 8,8 (7,3) | 10,3 \pm 10,5 (6,5) | 11,6 \pm 9,6 (7,0) | 19,0 \pm 9,5 (17,0) |
| PMT | 56,5 \pm 12,2 (57,7) | 55,1 \pm 11,9 (54,8) | 58,6 \pm 13,8 (59,0) | 58,8 \pm 8,5 (59,3) |
| PIT | 32,8 \pm 15,3 (32,3) | 34,3 \pm 17,1 (33,6) | 28,2 \pm 11,8 (28,3) | 22,3 \pm 14,2 (17,4) |

Bei den Galektin-1 bindenden Tumoren hatten die kleinzelligen Bronchialkarzinome mit 58,8 Flächenprozent bei mittlerer Färbeintensität den relativ größten Flächenanteil. Bei den anderen Zelltypen lag dieser Wert geringfügig darunter. Die Verteilung der Färbeintensität unterschied sich hier nicht wesentlich zwischen den Zelltypen. Bei den Adenokarzinomen, den Plattenepithelkarzinomen und den großzelligen Bronchialkarzinomen zeigten etwa 10% der von den Tumorzellen eingenommenen Fläche keine Färbung, etwa 55% eine mittlere Färbung und etwa ein Drittel eine intensive Färbung.

Adenokarzinom (g1b)

Bei den Adenokarzinomen war der mittlere Radius der Tumorzellcluster bei den Patienten mit pN+-Stadium mit 38,6 μ m signifikant kleiner als bei den Patienten der pN0-Gruppe, bei denen er 44,9 μ m betrug ($p = 0,0211$; Tabelle 61).

4.2.2.2 Galektin-1-Expression (g1ak)

Tabelle 37: Relativer Flächenanteil der Galektin-1 exprimierenden Tumorzellen

| g1ak | Adenokarzinom (n = 91) | Plattenepithel- karzinom (n = 76) | großzelliges Karzinom (n = 34) | kleinzelliges Karzinom (n = 5) |
|-------------|----------------------------------|--|---|---|
| | $\bar{x} \pm s (\tilde{x})$ | $\bar{x} \pm s (\tilde{x})$ | $\bar{x} \pm s (\tilde{x})$ | $\bar{x} \pm s (\tilde{x})$ |
| PAT | 8,8 \pm 1,5 (8,8) | 8,5 \pm 1,5 (8,5) | 9,6 \pm 5,0 (9,0) | 8,6 \pm 1,3 (9,0) |
| PNT | 12,2 \pm 12,4 (7,6) | 12,0 \pm 10,5 (8,3) | 15,0 \pm 17,6 (9,2) | 11,1 \pm 7,8 (11,8) |
| PMT | 57,3 \pm 13,1 (59,2) | 58,5 \pm 11,9 (58,5) | 58,8 \pm 13,3 (58,6) | 57,2 \pm 21,1 (62,2) |
| PIT | 29,9 \pm 15,9 (27,0) | 29,5 \pm 15,7 (27,4) | 26,4 \pm 14,5 (25,3) | 25,1 \pm 11,6 (23,0) |

Bei den Galektin-1 exprimierenden Tumorzelltypen zeigten die großzelligen Bronchialkarzinome mit 58,8 Flächenprozent bei mittlerer Färbeintensität den höchsten Wert. Bei den anderen Zelltypen lag dieser Wert geringfügig darunter. Die Verteilung entsprach in etwa den Galektin-1 bindenden Zelltypen, wobei der Anteil intensiver Färbung unter 30% lag.

Adenokarzinom (g1ak)

Der Abstand von Tumorzellen ohne Galektin-1-Expression zu den Lymphozyten war bei den Adenokarzinomen der pN+-Stadien mit 2,0 μm signifikant geringer als bei den Patienten der pN0-Stadien, bei denen der Abstand durchschnittlich 10,6 μm betrug ($p = 0,0075$; Tabelle 61).

Plattenepithelkarzinom (g1ak)

Bei den Plattenepithelkarzinomen war der mittlere Radius der Tumorzellcluster mäßiger Galektin-1-Expression bei den Patienten in den pN+-Stadien mit 43,8 μm signifikant geringer gegenüber den Patienten der pN0-Stadien. Hier betrug der mittlere Radius 55,6 μm ($p = 0,0098$; Tabelle 61).

Großzelliges Bronchialkarzinom (g1ak)

In der Gruppe der Galektin-1 exprimierenden großzelligen Bronchialkarzinome war das Verhältnis der mittleren Zellzahl pro Tumorzellcluster zu mittlerem Clusterradius bei Tumorzellen mit negativer Nachweisreaktion bei den Patienten im pN0-Stadium mit 0,14 signifikant geringer als bei den Patienten in den pN+-Stadien. Hier betrug es 0,39 ($p = 0,0257$; Tabelle 62).

4.2.2.3 Galektin-3-Bindung (g3b)

Tabelle 38: Relativer Flächenanteil der Galektin-3 bindenden Tumorzellen

| g3b | Adenokarzinom (n = 75) | Plattenepithel- karzinom (n = 86) | großzelliges Karzinom (n = 24) | kleinzelliges Karzinom (n = 9) |
|-----|-----------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| | $\bar{x} \pm s (\tilde{x})$ | $\bar{x} \pm s (\tilde{x})$ | $\bar{x} \pm s (\tilde{x})$ | $\bar{x} \pm s (\tilde{x})$ |
| PAT | 8,5 \pm 1,7 (8,5) | 8,6 \pm 1,5 (8,8) | 8,5 \pm 1,7 (8,7) | 7,2 \pm 1,9 (7,0) |
| PNT | 11,9 \pm 10,3 (10,2) | 11,1 \pm 9,1 (9,3) | 15,1 \pm 14,5 (11,6) | 21,6 \pm 18,9 (20,5) |
| PMT | 54,1 \pm 12,3 (56,0) | 57,8 \pm 10,1 (58,0) | 56,5 \pm 11,3 (55,1) | 48,3 \pm 8,9 (48,3) |
| PIT | 33,2 \pm 15,6 (32,3) | 31,0 \pm 12,9 (30,8) | 26,9 \pm 15,7 (28,0) | 30,2 \pm 18,9 (31,2) |

Bei den Galektin-3 bindenden Tumoren waren bei mittlerer Färbeintensität die Plattenepithelkarzinome mit 57,8% relativem Flächenanteil die am stärksten vertretene Gruppe. Die kleinzelligen Bronchialkarzinome hatten hier mit 48,3% den vergleichsweise geringsten relativen Flächenanteil.

Adenokarzinom (g3b)

Bei den Adenokarzinomen war die mittlere Zellzahl pro Cluster bei intensiver Färbeintensität bei den Patienten der pN0-Stadien 17,2. Bei den Patienten der pN+-Stadien betrug sie durchschnittlich 27,8 Zellen ($p = 0,0033$; Tabelle 61).

Großzelliges Bronchialkarzinom (g3b)

Bei den großzelligen Bronchialkarzinomen war bei den Patienten der pN0-Stadien die mittlere Anzahl der Tumorzellen aller Grade der Bindungsintensität von Galektin-3 pro Cluster durchschnittlich 45,1. Bei den Patienten mit pN+-Stadien betrug sie 29,4 Zellen pro Cluster ($p = 0,0374$).

Der mittlere Radius der Tumorzellcluster aller Galektin-3 bindenden großzelligen Bronchialkarzinome war bei den Patienten, welche ein pN0-Stadium aufwiesen mit 37,1 μm signifikant kleiner als bei den Patienten der pN+-Stadien. Bei ihnen lag der durchschnittliche Radius bei 50,4 μm ($p = 0,0430$).

Auch das Verhältnis der mittleren Tumorzellzahl pro Cluster zum mittleren Clusterradius zeigte ein signifikantes Ergebnis. Bei den Patienten mit pN0-Stadium betrug es 1,4 gegenüber 0,7 bei den Patienten mit pN+-Stadium ($p = 0,0497$).

Der mittlere Radius der Tumorzellcluster der intensiv Galektin-3 bindenden großzelligen Bronchialkarzinome war bei den Patienten, welche ein pN0-Stadium aufwiesen mit 50,0 μm signifikant größer als bei den Patienten der pN+-Stadien. Bei ihnen lag der durchschnittliche Radius bei 27,7 μm ($p = 0,0321$; Tabelle 62).

Kleinzelliges Bronchialkarzinom (g3b)

Bei den kleinzelligen Bronchialkarzinomen zeigten die Tumorzellcluster ohne Nachweisreaktion bei den Patienten, welche ein pN+-Stadium aufwiesen, einen mit 19,5 μm signifikant kleineren mittleren Radius als bei den Patienten der pN0-Stadien. Bei ihnen lag der durchschnittliche Radius bei 71,6 μm ($p = 0,0490$).

Auch der mittlere Radius der Tumorzellcluster intensiv Galektin-3 bindender kleinzelliger Bronchialkarzinome war bei den Patienten, welche ein pN0-Stadium aufwiesen,

mit 57,6 μm signifikant größer als bei den Patienten der pN+-Stadien. Bei ihnen betrug dieser Wert 19,0 μm ($p = 0,0490$; Tabelle 62).

4.2.2.4 Galektin-3-Expression (g3ak)

Tabelle 39: Relativer Flächenanteil der Galektin-3 exprimierenden Tumorzellen

| g3ak | Adenokarzinom (n = 123) | Plattenepithel- karzinom (n = 133) | großzelliges Karzinom (n = 36) | kleinzelliges Karzinom (n = 11) |
|------|-----------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| | \bar{x} \pm s (\tilde{x}) | \bar{x} \pm s (\tilde{x}) | \bar{x} \pm s (\tilde{x}) | \bar{x} \pm s (\tilde{x}) |
| PAT | 8,3 \pm 1,6 (8,4) | 8,6 \pm 1,6 (8,8) | 8,8 \pm 1,3 (8,7) | 8,4 \pm 1,9 (9,0) |
| PNT | 13,9 \pm 13,0 (10,0) | 12,7 \pm 10,7 (9,0) | 15,9 \pm 12,9 (13,1) | 12,3 \pm 13,9 (9,0) |
| PMT | 56,5 \pm 10,5 (58,0) | 56,6 \pm 10,5 (57,7) | 55,0 \pm 6,9 (54,6) | 53,7 \pm 9,0 (52,7) |
| PIT | 29,6 \pm 15,4 (30,0) | 30,7 \pm 16,5 (31,5) | 29,1 \pm 13,5 (29,5) | 34,0 \pm 15,8 (36,3) |

In der Gruppe der Galektin-3 exprimierenden Tumoren wiesen die Plattenepithelkarzinome (56,6%) und die Adenokarzinome (56,5%) bei mittlerer Färbeintensität den relativ größten Flächenanteil auf. Die entsprechenden Anteile der großzelligen (55,0%) und der kleinzelligen (53,7%) Bronchialkarzinome lagen geringfügig darunter.

Adenokarzinom (g3ak)

Bei den Adenokarzinomen war der mittlere Radius der Tumorzellcluster bei den Patienten, welche ein pN0-Stadium aufwiesen, mit 42,7 μm signifikant größer als bei den Patienten der pN+-Stadien. Bei ihnen lag der durchschnittliche Radius bei 36,6 μm ($p = 0,0110$).

Das Verhältnis mittlere Zellzahl zu mittlerem Clusterradius bei den Galektin-3 exprimierenden Zellen aller Expressionsgrade betrug bei den pN0-Stadien 1,28 gegenüber 1,41 bei den pN+-Stadien ($p = 0,0155$; Tabelle 61).

Plattenepithelkarzinom (g3ak)

Bei den Plattenepithelkarzinomen war der mittlere Clusterradius der intensiv Galektin-3 exprimierenden Zellen der Patienten in den pN0-Stadien mit 54,2 μm signifikant größer als bei den Patienten der pN+-Stadien mit 41,1 μm ($p = 0,0175$; Tabelle 61).

Großzelliges Bronchialkarzinom (g3ak)

Bei den großzelligen Bronchialkarzinomen war bei den nicht gefärbten Tumorzellen der relative Flächenanteil mit 22,4% bei den Patienten im pN+-Stadium signifikant größer als bei der Vergleichsgruppe der pN0-Stadien. Hier betrug er 11,8% ($p = 0,0349$).

Der relative Flächenanteil der intensiv gefärbten Tumorzellen innerhalb dieser Gruppe betrug nahezu 34% bei den pN0-Stadien und 21,4% bei den pN+-Stadien ($p = 0,0058$).

Die mittlere Anzahl der intensiv Galektin-3 exprimierenden Tumorzellen pro Cluster war bei den Patienten der pN0-Gruppe mit 23,7 Zellen pro Cluster signifikant geringer, gegenüber der pN+-Gruppe, bei denen die Cluster durchschnittlich 15,2 Zellen enthielten ($p = 0,0531$; Tabelle 62).

Kleinzelliges Bronchialkarzinom (g3ak)

Bei den kleinzelligen Bronchialkarzinomen maß der relative Flächenanteil der Tumorzellen 9,6% bei den pN0-Stadien und 7,4% bei den pN+-Stadien ($p = 0,0353$). Der Quotient aus mittlerer Tumorzellzahl pro Cluster und mittlerem Clusterradius intensiv Galektin-3 exprimierender kleinzelliger Bronchialkarzinome betrug bei den Patienten im pN0-Stadium 1,4. Die entsprechenden Patienten des pN+-Stadiums hatten einen mit 0,5 signifikant kleineren Quotienten ($p = 0,0472$). In der Gruppe der Galektin-3 exprimierenden kleinzelligen Bronchialkarzinome lag der Entropiewert bei den pN+-Stadien mit 139,7 signifikant höher, verglichen mit den Patienten der pN0-Stadien. Bei ihnen betrug er 124,0 ($p = 0,0176$; Tabelle 62).

4.2.2.5 CG-16-Bindung (cg16)

Tabelle 40: Relativer Flächenanteil der CG-16 bindenden Tumorzellen

| cg16 | Adenokarzinom (n = 125) | Plattenepithel- karzinom (n = 134) | großzelliges Karzinom (n = 32) | kleinzelliges Karzinom (n = 8) |
|------|-----------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| | $\bar{x} \pm s (\tilde{x})$ | $\bar{x} \pm s (\tilde{x})$ | $\bar{x} \pm s (\tilde{x})$ | $\bar{x} \pm s (\tilde{x})$ |
| PAT | 7,8 \pm 1,6 (8,0) | 9,0 \pm 2,0 (9,5) | 8,6 \pm 1,8 (9,0) | 8,8 \pm 1,1 (9,3) |
| PNT | 15,5 \pm 12,9 (12,3) | 12,5 \pm 9,7 (9,4) | 16,6 \pm 13,9 (14,1) | 8,4 \pm 5,3 (10,0) |
| PMT | 55,3 \pm 11,9 (54,0) | 56,1 \pm 12,1 (54,4) | 55,8 \pm 9,7 (53,3) | 64,9 \pm 9,4 (64,5) |
| PIT | 29,2 \pm 15,3 (28,8) | 31,2 \pm 15,7 (29,9) | 27,6 \pm 13,4 (28,3) | 26,7 \pm 10,2 (29,3) |

In der Gruppe der CG-16 bindenden Schnittpräparate überwog ebenfalls die mittlere Färbeintensität. Das kleinzellige Bronchialkarzinom besaß hier mit 64,9 Flächenprozent die größte Ausdehnung. Der mittlere Flächenanteil bei gleicher Färbeintensität lag bei den NSCLC zwischen 55,3% und 56,1%.

Adenokarzinom (cg16)

Die CG-16 bindenden Adenokarzinome wiesen einen Abstand der Tumorzellen aller Färbegrade von 12,7 µm bei den Patienten der pN+-Stadien auf, der zwar signifikant, aber nicht deutlich höher war als bei den Patienten, welche sich zum Zeitpunkt der Operation im pN0-Stadium befanden. Bei diesen betrug der Abstand 11,99 µm ($p = 0,0497$).

Auch der Abstand der intensiv CG-16 bindenden Tumorzellen unterschied sich zwar signifikant, aber nicht deutlich ($p = 0,0192$). Bei den Patienten der pN0-Gruppe maß diese Distanz 21,6 µm gegenüber 23,6 µm bei denjenigen der pN+-Gruppe.

Die Entfernung der Tumorzellen mit negativer Nachweisreaktion innerhalb dieser Gruppe zu den Lymphozyten betrug bei den Patienten im pN0-Stadium durchschnittlich 4,7 µm im Vergleich zu 10,1 µm bei den Patienten der pN+-Gruppe ($p = 0,0123$; Tabelle 61).

Plattenepithelkarzinom (cg16)

Bei den Plattenepithelkarzinomen betrug der relative Flächenanteil der Tumorzellen, welche die Fähigkeit hatten, CG-16 zu binden, bei den Patienten im pN+-Stadium 9,3%. Dieser Wert lag bei den Patienten im pN0-Stadium bei 8,8% ($p = 0,0354$; Tabelle 61).

Kleinzelliges Bronchialkarzinom (cg16)

Der Quotient aus mittlerer Tumorzellzahl und mittlerem Clusterradius in der Gruppe der CG-16 bindenden kleinzelligen Bronchialkarzinome ohne Färbereaktion betrug bei den Patienten im pN0-Stadium 0,79. Die entsprechenden Patienten im pN+-Stadium hatten mit 0,14 einen signifikant kleineren Quotienten ($p = 0,0331$; Tabelle 62).

4.2.2.6 Expression des heparinbindenden Lektins (hbl)

Tabelle 41: Relativer Flächenanteil der heparinbindendes Lektin exprimierenden Tumorzellen

| hbl | Adenokarzinom (n = 146) | Plattenepithel- karzinom (n = 160) | großzelliges Karzinom (n = 41) | kleinzelliges Karzinom (n = 5) |
|-----|-----------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| | \bar{x} \pm s (\tilde{x}) | \bar{x} \pm s (\tilde{x}) | \bar{x} \pm s (\tilde{x}) | \bar{x} \pm s (\tilde{x}) |
| PAT | 7,9 \pm 1,5 (7,8) | 9,8 \pm 5,3 (9,5) | 8,7 \pm 1,7 (9,0) | 9,8 \pm 0,9 (9,7) |
| PNT | 13,6 \pm 11,8 (9,0) | 10,3 \pm 10,1 (7,6) | 16,5 \pm 12,0 (13,3) | 7,1 \pm 5,6 (5,0) |
| PMT | 56,0 \pm 12,0 (55,4) | 53,3 \pm 12,9 (55,1) | 55,8 \pm 11,3 (58,3) | 57,2 \pm 10,2 (55,0) |
| PIT | 29,4 \pm 15,8 (27,9) | 36,4 \pm 17,0 (34,6) | 27,5 \pm 18,0 (24,0) | 35,7 \pm 13,3 (40,3) |

Die kleinzelligen Bronchialkarzinome hatten bei mittlerer Färbeintensität mit 57,2% relativem Flächenanteil in der Gruppe der hbl-exprimierenden Tumorzellpräparate das größte Areal. Bei den NSCLC kamen in derselben Gruppe in absteigender Reihenfolge die Adenokarzinome mit 56,0%, die großzelligen Karzinome mit 55,8% und die Plattenepithelkarzinome mit 53,3% relativem Flächenanteil vor.

Plattenepithelkarzinom (hbl)

Die mittlere Zellzahl pro Cluster bei den Patienten, deren Plattenepithelkarzinome heparinbindendes Lektin exprimierten, unterschied sich signifikant. Die Patienten in den pN0-Stadien hatten einen Wert von 37,6 gegenüber 46,0 bei den Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Operation in einem pN+-Stadium befanden ($p = 0,0009$).

Das CCR der Plattenepithelkarzinome aller Expressionsstufen von heparinbindendem Lektin ist bei den Patienten der pN0-Stadien mit 1,09 gegenüber den pN+-Stadien mit 1,32 deutlich erniedrigt ($p = 0,0021$).

Auch die mittlere Anzahl der Tumorzellen mit mäßiger Expression von heparinbindendem Lektin pro Cluster unterschied sich bei den Patienten im pN0-Stadium mit 29,7 signifikant von der pN+-Gruppe, bei der sie 34,8 betrug ($p = 0,0050$).

Das CCR der Plattenepithelkarzinome mäßiger Expression von heparinbindendem Lektin differierte bei den Patienten der pN0-Stadien mit 0,81 gegenüber den pN+-Stadien mit 0,93 geringfügig, aber signifikant ($p = 0,0154$; Tabelle 61).

Großzelliges Bronchialkarzinom (hbl)

Bei den großzelligen Bronchialkarzinomen differierte der mittlere Radius von Tumorzellclustern mit negativer Nachweisreaktion signifikant. Bei den Patienten im pN0-Stadium zählte er 43,6 μm und bei der pN+-Gruppe machte er 23,5 μm aus ($p = 0,0454$; Tabelle 62).

4.2.2.7 Bindung von Hyaluronsäure ohne Kalzium (hok)

Tabelle 42: Relativer Flächenanteil der Hyaluronsäure ohne Kalzium bindenden Tumorzellen

| hok | Adenokarzinom (n = 68) | Plattenepithel- karzinom (n = 74) | großzelliges Karzinom (n = 18) | kleinzelliges Karzinom (n = 4) |
|-----|-----------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| | $\bar{x} \pm s (\tilde{x})$ | $\bar{x} \pm s (\tilde{x})$ | $\bar{x} \pm s (\tilde{x})$ | $\bar{x} \pm s (\tilde{x})$ |
| PAT | 8,7 \pm 10,1 (7,6) | 9,3 \pm 1,7 (9,5) | 8,5 \pm 0,8 (8,5) | 9,8 \pm 0,3 (9,8) |
| PNT | 16,7 \pm 12,8 (14,1) | 11,5 \pm 11,5 (7,8) | 21,9 \pm 14,2 (19,0) | 13,4 \pm 15,4 (8,2) |
| PMT | 56,0 \pm 9,4 (55,5) | 56,0 \pm 12,5 (55,7) | 60,3 \pm 9,6 (59,6) | 60,1 \pm 6,9 (59,2) |
| PIT | 27,1 \pm 14,3 (26,0) | 32,0 \pm 16,6 (33,1) | 17,8 \pm 10,4 (15,4) | 26,5 \pm 17,6 (30,7) |

Der mittlere relative Flächenanteil der Tumorzellen, welche Hyaluronsäure ohne Kalzium in mäßiger Ausprägung banden, war bei den Adenokarzinomen und bei den Plattenepithelkarzinomen mit 56,0% identisch. Ebenso waren diese Merkmale bei den großzelligen und bei den kleinzelligen Bronchialkarzinomen mit 60,1% und 60,3% nahezu gleich ausgeprägt.

Adenokarzinom (hok)

Bei den Adenokarzinomen maß die mittlere Distanz von Tumorzelle zu Lymphozyt bei mäßigem Bindungsvermögen von Hyaluronsäure ohne Zugabe von Kalzium bei den Patienten der pN0-Gruppe 17,9 μm , verglichen mit der pN+-Gruppe, die sich deutlich mit 34,7 μm von der ersten Gruppe unterschied ($p = 0,0050$; Tabelle 61).

4.2.2.8 Bindung von Hyaluronsäure mit Kalzium (hmk)

Tabelle 43: Relativer Flächenanteil der Hyaluronsäure mit Kalzium bindenden Tumorzellen

| hmk | Adenokarzinom (n = 37) | Plattenepithel- karzinom (n = 42) | großzelliges Karzinom (n = 11) | kleinzelliges Karzinom (n = 1) |
|-----|-----------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| | $\bar{x} \pm s (\tilde{x})$ | $\bar{x} \pm s (\tilde{x})$ | $\bar{x} \pm s (\tilde{x})$ | $\bar{x} \pm s (\tilde{x})$ |
| PAT | 10,6 \pm 13,7 (8,0) | 9,3 \pm 1,8 (9,7) | 14,6 \pm 20,4 (8,8) | 10,3 \pm 0,0 (10,3) |
| PNT | 13,1 \pm 12,0 (8,2) | 9,2 \pm 9,0 (6,1) | 12,3 \pm 8,3 (10,8) | 18,0 \pm 0,0 (18,0) |
| PMT | 54,4 \pm 13,2 (56,6) | 54,6 \pm 14,6 (54,0) | 55,4 \pm 6,0 (55,6) | 69,7 \pm 0,0 (69,7) |
| PIT | 31,2 \pm 16,9 (32,7) | 33,8 \pm 15,2 (35,9) | 32,4 \pm 10,3 (32,5) | 12,3 \pm 0,0 (12,3) |

In der Gruppe der Hyaluronsäure mit Kalzium bindenden Tumorschnittpräparate zeigten die NSCLC bei mäßiger Färbeintensität einen mittleren relativen Flächeninhalt von 54,4–55,4%. Aufgrund der geringen Fallzahl bei den kleinzelligen Bronchialkarzinomen werden hier nur die NSCLC beschrieben.

Adenokarzinom (hmk)

Der mittlere Clusterradius von Tumorzellen ohne Nachweisreaktion der mit Kalzium Hyaluronsäure bindenden Adenokarzinome betrug bei den Patienten im pN0-Stadium 31,4 μ m und war damit deutlich größer als jener der pN+-Gruppe, welcher nur 11,8 μ m maß ($p = 0,0340$; Tabelle 61).

Plattenepithelkarzinom (hmk)

Die Plattenepithelkarzinome zeigten bei mäßigem Bindungsvermögen von Hyaluronsäure unter Zugabe von Kalzium in den pN0-Stadien eine mittlere Tumorzellzahl pro Cluster von 39,4 gegenüber 25,7 bei den Patienten der pN+-Stadien ($p = 0,0402$; Tabelle 61).

Großzelliges Bronchialkarzinom (hmk)

Die Anzahl intensiv gefärbter Tumorzellen pro Cluster unterschied sich signifikant. Bei den pN0-Stadien betrug sie durchschnittlich 22,3 und bei den pN+-Stadien 3,0 ($p = 0,0330$). Auch der mittlere Entropiewert unterschied sich signifikant. Bei den pN0-Stadien betrug er 125,0 und bei den pN+-Stadien 151,5 ($p = 0,0330$). Jedoch war die Fallzahl gering ($n = 9/n = 2$; Tabelle 62).

4.2.3 Ergebnisse der strukturanalytischen Parameter zur Vaskularisation

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse findet sich in Tabelle 44 und in Tabelle 45. Hinsichtlich des Geschlechts, der histologischen Diagnosen und der Tumorstadien waren die klinischen Daten beider Landeskohorten ähnlich, wobei die ungarischen, verglichen mit den deutschen Patienten, geringfügig jünger waren. Dies gilt auch für das Überleben und die analysierten vaskulären Merkmale. Daher unterscheiden die nachfolgend gezeigten Berechnungen nicht zwischen den Materialien der jeweiligen Gruppen. Die Dichte der Gefäße kann über die Volumenfraktion Vv (Quotient aus berechnetem Gefäßvolumen und berechnetem Tumolvolumen) bestimmt werden. Entsprechend wird die Intensität der Sauerstoffversorgung über die Berechnung der Oberflächenfraktion Sv (Quotient aus berechneter Gefäßoberfläche und berechnetem Gefäßvolumen) ermittelt. Mit zunehmenden Tumorstadien (pT) fand sich eine, sich als statistisches Trendverhalten darstellende, Zunahme der Vv ($p = 0,0749$) und ein signifikanter Anstieg der Sv ($p = 0,0106$). Diese ging mit wachsender vaskulärer Dichte (Anzahl der Gefäße/Flächeneinheit), aber nicht mit einem gesteigerten vaskulären Volumen einher.

Tabelle 44: Ergebnisse der strukturanalytischen Blutgefäßuntersuchung

| Merkmal | numerische Gefäßdichte | Vv Bindegewebe (%) | Vv (%) | Sv (1/ μm) | kleinster Durchmesser (μm) | mittlerer Umfang (μm) | mittlere Fläche (μm^2) |
|------------------------|------------------------|--------------------|-----------------|------------------------|---|------------------------------------|-------------------------------------|
| | $\bar{x} \pm s$ | $\bar{x} \pm s$ | $\bar{x} \pm s$ | $\bar{x} \pm s$ | $\bar{x} \pm s$ | $\bar{x} \pm s$ | $\bar{x} \pm s$ |
| Zelltyp | | | | | | | |
| Adenokarzinom | $5,5 \pm 2,4$ | $3,2 \pm 4,4$ | $6,7 \pm 5,1$ | $5,2 \pm 2,1$ | $18,7 \pm 7,8$ | $110,1 \pm 44,8$ | $1835,2 \pm 2749,5$ |
| Plattenepithelkarzinom | $5,6 \pm 2,3$ | $3,3 \pm 4,3$ | $6,8 \pm 4,4$ | $5,2 \pm 1,7$ | $18,9 \pm 7,7$ | $109,8 \pm 38,7$ | $1782,1 \pm 1631,6$ |
| großzelliges Karzinom | $5,3 \pm 2,5$ | $2,9 \pm 4,1$ | $6,9 \pm 5,1$ | $5,1 \pm 2,3$ | $19,2 \pm 8,0$ | $114,6 \pm 41,6$ | $1901,8 \pm 1604,1$ |
| kleinzelliges Karzinom | $5,2 \pm 2,1$ | $2,9 \pm 2,2$ | $7,6 \pm 5,0$ | $5,3 \pm 2,1$ | $19,0 \pm 5,6$ | $119,8 \pm 46,8$ | $2091,1 \pm 2142,6$ |
| | $p = 0,7840$ | $p = 0,8977$ | $p = 0,8725$ | $p = 0,9632$ | $p = 0,9695$ | $p = 0,6742$ | $p = 0,9275$ |

| Merkmal | nume- rische Gefäß- dichte | Vv Binde- gewebe (%) | Vv (%) | Sv (1/μm) | kleinster Durchmes- ser (μm) | mittlerer Umfang (μm) | mittlere Fläche (μm ²) |
|-------------------|-------------------------------------|----------------------------|-----------------|-------------------|---------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------|
| | $\bar{x} \pm s$ | $\bar{x} \pm s$ | $\bar{x} \pm s$ | $\bar{x} \pm s$ | $\bar{x} \pm s$ | $\bar{x} \pm s$ | $\bar{x} \pm s$ |
| Marker | | | | | | | |
| g1b-pos | 5,7 ± 2,4 | 3,2 ± 4,5 | 6,6 ± 4,8 | 5,2 ± 2,0 | 18,1 ± 7,1 | 107,8 ± 40,2 | 1745,2 ± 2269,1 |
| g1b-neg | 5,1 ± 2,1 | 3,1 ± 3,6 | 7,1 ± 4,7 | 5,2 ± 2,0 | 20,3 ± 8,7 | 117,4 ± 44,2 | 2006,6 ± 1795,0 |
| | p = 0,0343 | p = 0,0840 | p = 0,3122 | p = 0,9965 | p = 0,0043 | p = 0,0198 | p = 0,2170 |
| g1ak-pos | 5,8 ± 2,5 | 3,1 ± 4,2 | 6,9 ± 4,1 | 5,5 ± 2,0 | 19,4 ± 7,2 | 111,4 ± 37,7 | 1747,0 ± 1462,0 |
| g1ak-neg | 5,3 ± 2,2 | 3,2 ± 4,3 | 6,7 ± 5,2 | 5,0 ± 1,9 | 18,5 ± 8,1 | 110,6 ± 44,9 | 1900,6 ± 2557,4 |
| | p = 0,0294 | p = 0,7391 | p = 0,6111 | p = 0,0024 | p = 0,3031 | p = 0,85466 | p = 0,4411 |
| g3b-pos | 5,6 ± 2,5 | 4,0 ± 5,7 | 6,8 ± 5,3 | 5,1 ± 2,0 | 18,3 ± 7,9 | 108,7 ± 43,5 | 1860,2 ± 2793,9 |
| g3b-neg | 5,4 ± 2,3 | 2,6 ± 2,8 | 6,8 ± 3,9 | 5,2 ± 1,9 | 19,2 ± 7,6 | 112,5 ± 40,5 | 1810,6 ± 1536,5 |
| | p = 0,4480 | p = 0,0005 | p = 0,9373 | p = 0,6985 | p = 0,2059 | p = 0,3336 | p = 0,8069 |
| g3ak-pos | 5,6 ± 2,4 | 3,2 ± 4,4 | 6,7 ± 5,0 | 5,2 ± 2,0 | 18,7 ± 7,9 | 109,5 ± 42,7 | 1808,4 ± 2365,1 |
| g3ak-neg | 5,3 ± 2,2 | 3,0 ± 3,8 | 7,0 ± 4,2 | 5,1 ± 1,8 | 19,2 ± 7,3 | 114,5 ± 39,2 | 1883,5 ± 1406,6 |
| | p = 0,3360 | p = 0,6166 | p = 0,5925 | p = 0,8156 | p = 0,5705 | p = 0,24111 | p = 0,7305 |
| cg16-pos | 5,4 ± 2,3 | 3,3 ± 4,6 | 6,7 ± 4,7 | 5,1 ± 1,9 | 18,8 ± 7,7 | 111,1 ± 41,4 | 1851,8 ± 2374,4 |
| cg16-neg | 5,7 ± 2,4 | 2,9 ± 3,5 | 6,9 ± 4,8 | 5,3 ± 2,0 | 18,9 ± 7,6 | 110,7 ± 42,4 | 1597,2 ± 1679,1 |
| | p = 0,1371 | p = 0,3111 | p = 0,6890 | p = 0,3382 | p = 0,8143 | p = 0,9210 | p = 0,7883 |
| hbl-pos | 5,3 ± 2,3 | 3,3 ± 4,5 | 6,7 ± 4,9 | 5,0 ± 1,9 | 18,6 ± 7,6 | 111,2 ± 42,5 | 1879,9 ± 2342,9 |
| hbl-neg | 5,9 ± 2,4 | 2,9 ± 3,3 | 7,1 ± 4,4 | 5,6 ± 2,1 | 19,5 ± 7,9 | 110,4 ± 39,9 | 1700,9 ± 1416,0 |
| | p = 0,0141 | p = 0,4239 | p = 0,4211 | p = 0,0057 | p = 0,2476 | p = 0,8548 | p = 0,4206 |
| hok-pos | 5,3 ± 2,3 | 3,6 ± 4,9 | 6,3 ± 4,2 | 4,9 ± 1,9 | 18,6 ± 6,2 | 107,9 ± 33,9 | 1706,6 ± 1485,6 |
| hok-neg | 5,6 ± 2,4 | 3,0 ± 3,9 | 7,0 ± 5,0 | 5,3 ± 2,0 | 19,0 ± 8,3 | 112,4 ± 45,0 | 1890,8 ± 2379,2 |
| | p = 0,3259 | p = 0,1617 | p = 0,1044 | p = 0,0367 | p = 0,6272 | p = 0,2777 | p = 0,3843 |
| hmk-pos | 5,0 ± 2,3 | 4,0 ± 6,0 | 6,9 ± 4,2 | 4,9 ± 2,0 | 19,0 ± 6,8 | 115,2 ± 34,6 | 1947,9 ± 1428,1 |
| hmk-neg | 5,6 ± 2,4 | 3,0 ± 3,7 | 6,8 ± 4,9 | 5,2 ± 2,0 | 18,8 ± 7,9 | 110,0 ± 43,1 | 1803,8 ± 2257,0 |
| | p = 0,0391 | p = 0,0391 | p = 0,9654 | p = 0,1294 | p = 0,7950 | p = 0,3028 | p = 0,5735 |
| pT-Stadien | | | | | | | |
| pT1 | 5,6 ± 2,6 | 2,9 ± 3,6 | 5,9 ± 3,5 | 5,2 ± 2,2 | 18,5 ± 5,5 | 105,1 ± 28,6 | 1479,3 ± 934,1 |
| pT2 | 5,5 ± 2,3 | 3,3 ± 4, | 7,2 ± 5,3 | 5,2 ± 1,9 | 19,3 ± 8,4 | 114,4 ± 45,6 | 1995,4 ± 2523,4 |
| pT3 | 5,3 ± 2,0 | 3,1 ± 4,1 | 6,2 ± 3,9 | 4,8 ± 1,7 | 17,8 ± 6,7 | 106,3 ± 37,5 | 1664,9 ± 1488,7 |
| pT4 | 7,8 ± 3,5 | 1,9 ± 7,3 | 8,0 ± 5,6 | 6,9 ± 2,6 | 19,5 ± 8,8 | 105,7 ± 43,5 | 1409,7 ± 1086,8 |
| | p = 0,0180 | p = 0,6932 | p = 0,0749 | p = 0,0106 | p = 0,3786 | p = 0,1995 | p = 0,2031 |

| Merkmal | numerische Gefäßdichte | Vv Bindegewebe (%) | Vv (%) | Sv (1/μm) | kleinster Durchmesser (μm) | mittlerer Umfang (μm) | mittlere Fläche (μm ²) |
|-------------------|------------------------|--------------------|-----------------|-----------------|----------------------------|-----------------------|------------------------------------|
| | $\bar{x} \pm s$ | $\bar{x} \pm s$ | $\bar{x} \pm s$ | $\bar{x} \pm s$ | $\bar{x} \pm s$ | $\bar{x} \pm s$ | $\bar{x} \pm s$ |
| pN-Stadien | | | | | | | |
| pN0 | 5,3 ± 2,1 | 3,2 ± 4,2 | 6,8 ± 5,1 | 5,1 ± 2,0 | 19,4 ± 8,4 | 113,3 ± 44,4 | 1913,0 ± 2522,9 |
| pN1 | 5,6 ± 2,3 | 3,7 ± 5,1 | 6,4 ± 4,0 | 5,1 ± 1,8 | 18,1 ± 6,4 | 106,3 ± 33,6 | 1647,6 ± 1325,6 |
| pN2 | 5,8 ± 2,6 | 2,7 ± 2,9 | 7,2 ± 4,9 | 5,4 ± 2,0 | 18,3 ± 7,0 | 110,6 ± 43,1 | 1848,1 ± 1806,0 |
| pN3 | 8,2 ± 5,4 | 18,0 ± 4,5 | 7,4 ± 3,7 | 6,4 ± 1,8 | 18,6 ± 10,1 | 109,6 ± 50,4 | 1628,0 ± 1225,7 |
| | p = 0,0181 | p = 0,3672 | p = 0,6833 | p = 0,3730 | p = 0,4129 | p = 0,5272 | p = 0,7367 |
| pN0 | 5,3 ± 2,2 | 3,2 ± 4,2 | 6,8 ± 5,1 | 5,1 ± 2,0 | 19,4 ± 8,4 | 113,3 ± 44,4 | 1913,0 ± 2522,9 |
| pN+ | 5,7 ± 2,5 | 3,2 ± 4,2 | 6,8 ± 4,4 | 5,2 ± 1,9 | 18,2 ± 6,7 | 108,2 ± 38,3 | 1734,7 ± 1548,8 |
| | p = 0,0461 | p = 0,9371 | p = 0,9491 | p = 0,5067 | p = 0,0920 | p = 0,1976 | p = 0,3706 |
| Tumoralage | | | | | | | |
| zentral | 5,7 ± 2,4 | 3,7 ± 5,4 | 5,7 ± 3,2 | 4,9 ± 1,5 | 15,9 ± 5,7 | 100,0 ± 31,0 | 1427,6 ± 1066,0 |
| peripher | 5,3 ± 2,4 | 3,6 ± 5,0 | 6,0 ± 4,2 | 4,7 ± 1,8 | 17,5 ± 6,7 | 106,8 ± 39,4 | 1682,6 ± 1635,3 |
| | p = 0,2658 | p = 0,9127 | p = 0,4784 | p = 0,5627 | p = 0,0596 | p = 0,1603 | p = 0,1805 |

4.2.3.1 Morphometrische Ergebnisse basierend auf den pN-Stadien

Die Untersuchung der numerischen Gefäßdichte zeigte signifikante Unterschiede. Verglichen mit den pN0-Stadien war die Anzahl bei den pN3-Stadien um 2,9 ($p = 0,0181$) und bei den pN+-Stadien um 0,4 erhöht ($p = 0,0461$). Bei den pN0-Stadien waren die mittlere Fläche, der mittlere Umfang und der kleinste Durchmesser der untersuchten Gefäße geringfügig größer als bei den pN3-Stadien. Der Unterschied des durchschnittlich geringsten vaskulären Durchmessers betrug nur knapp 1 μm und der des geringsten mittleren Umfangs ungefähr 6 μm (n. s.). Jedoch zeigten diese Parameter im Vergleich zur numerischen Gefäßdichte keine statistische Signifikanz. Der Vergleich des durchschnittlich kleinsten vaskulären Durchmessers der pN0-Stadien, mit dem der pN+-Stadien, zeigte geringfügig kleinere Werte (1,2 μm) bei den pN+-Stadien, allerdings nicht auf statistisch signifikantem Niveau ($p = 0,0920$). Die relativen Daten, z. B. die Volumenfraktion (Vv) und die Oberflächenfraktion (Sv), waren bei den fortgeschrittenen Stadien (pN2–pN3) geringfügig größer als bei den pN0-Stadien (n. s.; Tabelle 44).

4.2.3.2 Morphometrische Ergebnisse basierend auf den pT-Stadien

Die mittlere Gefäßanzahl pro Bild betrug in den pT4-Stadien 7,8 und war damit signifikant ($p = 0,0180$) höher als in den Stadien pT1–pT3, bei denen sie sich durchschnittlich von 5,3 bis 5,6 bewegte. Die Gefäßoberflächenfraktion (S_v) zeigte bei den pT4-Stadien mit 6,9 ($1/\mu\text{m}$) einen vergleichsweise deutlich höheren Wert als bei den anderen pT-Stadien. Bei den pT3-Stadien betrug sie 4,8 ($1/\mu\text{m}$) und bei den pT1-Stadien sowie den pT2-Stadien 5,2 ($1/\mu\text{m}$) ($p = 0,0106$). Auffällig war hier die relativ geringe Standardabweichung. Die Volumenfraktion (V_v) der intratumoralen Gefäße war im Stadium pT4 größer als bei den übrigen pT-Stadien. Hier zeigte der Unterschied mit $p = 0,0749$ lediglich ein statistisches Trendverhalten. Die anderen stereologischen Parameter, wie kleinster Gefäßdurchmesser, mittlerer Umfang und mittlere Fläche der Gefäße, sowie die Volumenfraktion des Bindegewebes wiesen unter Betrachtung der pT-Stadien keine statistisch signifikanten Unterschiede auf (Tabelle 44).

4.2.3.3 Morphometrische Ergebnisse basierend auf dem Zelltyp

Der Vergleich der einzelnen Zelltypen zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der vaskulären morphologischen Parameter (Tabelle 44).

4.2.3.4 Morphometrische Ergebnisse basierend auf dem jeweils untersuchten Marker

Eine signifikant erhöhte numerische Gefäßdichte um ungefähr 0,5 fand sich bei Tumoren, welche in der Lage waren, Galektin-1 zu binden ($p = 0,0343$) und auch die Eigenschaft hatten, Galektin-1 zu exprimieren ($p = 0,0294$). Die Tumoren, welche heparinbindendes Lektin exprimierten, zeigten jedoch eine um den Wert von 0,6 signifikant geringere numerische Gefäßdichte ($p = 0,0141$). Ebenso war bei den Tumoren, welche Hyaluronsäure mit Kalzium zu binden in der Lage waren, die numerische Gefäßdichte um den Wert von 0,6 geringer ($p = 0,0391$).

Darüber hinaus war die Volumenfraktion des Bindegewebes bei den Galektin-3 bindenden um 1,4% ($p = 0,0005$) und bei den mit Kalzium Hyaluronsäure bindenden Bronchialkarzinomen um 1,0% signifikant erhöht ($p = 0,0391$).

Die Oberflächenfraktion (Sv) der intratumoralen Blutgefäße war bei den Galektin-1 exprimierenden Tumoren um 0,5 (1/ μ m) signifikant erhöht ($p = 0,0024$). Demgegenüber war die Sv bei den heparinbindendes Lektin exprimierenden Tumoren um 0,6 (1/ μ m) ($p = 0,0057$) und bei den Hyaluronsäure ohne Kalzium bindenden Tumoren um 0,4 (1/ μ m) signifikant geringer ($p = 0,0367$). Auffällig war hier die relativ geringe Standardabweichung. Hinsichtlich der Tumorage fanden sich diesbezüglich in der vorliegenden Studie keine signifikanten Unterschiede. Lediglich der durchschnittlich geringste Gefäßdurchmesser war bei den peripher gelegenen Tumoren um 1,6 μ m leicht erhöht ($p = 0,0596$; Tabelle 44).

Die numerische Dichte von Tumorzellen hinsichtlich des Abstands zu einem nächstgelegenen Blutgefäß ist in Tabelle 45 dargestellt.

Tabelle 45: Tumorzelldichte bezogen auf die Entfernung zum nächstangrenzenden Blutgefäß

| Merkmal | Anteil TZ < 20 μ m Diff. (%) | Anteil TZ < 40 μ m Diff. (%) | Anteil TZ < 60 μ m Diff. (%) | Anteil TZ < 80 μ m Diff. (%) | Anteil ohne Diff. (%) | Anzahl der Gefäße/Bild |
|------------------------|--|--|--|--|--------------------------------|--------------------------------|
| | $\bar{x} \pm s$ | $\bar{x} \pm s$ | $\bar{x} \pm s$ | $\bar{x} \pm s$ | $\bar{x} \pm s$ | $\bar{x} \pm s$ |
| Zelltyp | | | | | | |
| Adenokarzinom | 17,1 \pm 28,5 | 21,1 \pm 47,3 | 22,8 \pm 63,9 | 17,9 \pm 56,7 | 45,2 \pm 13,6 | 5,5 \pm 2,4 |
| Plattenepithelkarzinom | 15,2 \pm 20,7 | 17,3 \pm 25,3 | 17,7 \pm 29,4 | 13,9 \pm 30,5 | 45,2 \pm 12,2 | 5,6 \pm 2,3 |
| großzelliges Karzinom | 14,4 \pm 9,4 | 16,7 \pm 12,1 | 17,0 \pm 13,9 | 13,2 \pm 12,7 | 47,0 \pm 12,9 | 5,2 \pm 2,5 |
| kleinzelliges Karzinom | 13,1 \pm 2,8 | 14,5 \pm 3,6 | 14,3 \pm 4,4 | 11,0 \pm 4,8 | 44,7 \pm 11,1 | 5,2 \pm 2,1 |
| | $p = 0,7541$ | $p = 0,6293$ | $p = 0,6236$ | $p = 0,7293$ | $p = 0,7661$ | $p = 0,7855$ |
| Marker | | | | | | |
| g1b-positiv | 15,8 \pm 22,4 | 19,1 \pm 37,3 | 20,2 \pm 49,8 | 15,7 \pm 44,7 | 45,3 \pm 12,8 | 5,6 \pm 2,4 |
| g1b-negativ | 15,6 \pm 22,3 | 17,3 \pm 25,2 | 17,5 \pm 28,6 | 14,0 \pm 30,5 | 45,6 \pm 12,7 | 5,1 \pm 2,1 |
| | $p = 0,9443$ | $p = 0,5844$ | $p = 0,9026$ | $p = 0,6732$ | $p = 0,7867$ | $p = 0,0329$ |
| g1ak-positiv | 17,9 \pm 30,7 | 21,9 \pm 46,7 | 23,7 \pm 61,7 | 19,1 \pm 56,7 | 44,0 \pm 12,9 | 5,7 \pm 2,5 |
| g1ak-negativ | 13,9 \pm 12,0 | 15,7 \pm 16,1 | 15,7 \pm 18,6 | 11,9 \pm 17,3 | 46,6 \pm 12,5 | 5,3 \pm 2,2 |
| | $p = 0,0638$ | $p = 0,0491$ | $p = 0,0544$ | $p = 0,0562$ | $p = 0,0268$ | $p = 0,0308$ |
| g3b-positiv | 16,2 \pm 23,0 | 19,2 \pm 32,2 | 19,6 \pm 35,3 | 14,9 \pm 28,0 | 45,00 \pm 13,5 | 5,6 \pm 2,5 |
| g3b-negativ | 15,5 \pm 22,3 | 18,1 \pm 34,9 | 19,2 \pm 30,0 | 15,4 \pm 47,00 | 45,7 \pm 12,2 | 5,4 \pm 2,3 |
| | $p = 0,7485$ | $p = 0,7499$ | $p = 0,9249$ | $p = 0,0895$ | $p = 0,5545$ | $p = 0,4347$ |
| g3ak-positiv | 16,4 \pm 25,7 | 19,7 \pm 39,4 | 20,8 \pm 51,6 | 16,6 \pm 47,6 | 45,5 \pm 13,3 | 5,5 \pm 2,4 |
| g3ak-negativ | 14,1 \pm 12,3 | 15,7 \pm 12,4 | 15,8 \pm 12,9 | 11,9 \pm 10,5 | 45,2 \pm 11,3 | 5,3 \pm 2,2 |
| | $p = 0,3305$ | $p = 0,2539$ | $p = 0,2665$ | $p = 0,2602$ | $p = 0,8148$ | $p = 0,3345$ |

| Merkmal | Anteil TZ < 20 µm Diff. (%) | Anteil TZ < 40 µm Diff. (%) | Anteil TZ < 60 µm Diff. (%) | Anteil TZ < 80 µm Diff. (%) | Anteil ohne Diff. (%) | Anzahl der Gefäße/Bild |
|-------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|--------------------------|---------------------------|
| | $\bar{x} \pm s$ | $\bar{x} \pm s$ | $\bar{x} \pm s$ | $\bar{x} \pm s$ | $\bar{x} \pm s$ | $\bar{x} \pm s$ |
| cg16-positiv | 16,0 ± 24,1 | 18,1 ± 29,5 | 18,3 ± 32,0 | 14,1 ± 21,0 | 45,8 ± 12,5 | 5,3 ± 2,3 |
| cg16-negativ | 15,4 ± 20,0 | 19,2 ± 39,7 | 21,0 ± 58,0 | 16,9 ± 54,5 | 44,8 ± 13,1 | 5,7 ± 2,4 |
| | p = 0,7906 | p = 0,7530 | p = 0,5264 | p = 0,4647 | p = 0,4290 | p = 0,1358 |
| hbl-positiv | 15,8 ± 23,0 | 18,1 ± 29,3 | 18,4 ± 32,3 | 14,2 ± 28,8 | 46,3 ± 12,5 | 5,3 ± 2,3 |
| hbl-negativ | 15,7 ± 21,6 | 19,7 ± 43,7 | 21,9 ± 65,5 | 17,8 ± 61,3 | 43,1 ± 13,1 | 5,9 ± 2,4 |
| | p = 0,9814 | p = 0,6658 | p = 0,4511 | p = 0,3877 | p = 0,0174 | p = 0,0131 |
| hok-positiv | 15,2 ± 19,5 | 17,2 ± 26,2 | 17,3 ± 29,3 | 12,5 ± 19,7 | 46,7 ± 11,8 | 5,3 ± 2,2 |
| hok-negativ | 16,0 ± 24,0 | 19,2 ± 37,0 | 20,4 ± 49,7 | 16,5 ± 47,4 | 44,8 ± 13,1 | 5,6 ± 2,4 |
| | p = 0,7413 | p = 0,5547 | p = 0,4811 | p = 0,3231 | p = 0,1204 | p = 0,3271 |
| hmk-positiv | 16,6 ± 30,7 | 19,7 ± 41,0 | 19,7 ± 43,0 | 14,4 ± 29,6 | 47,2 ± 12,2 | 5,0 ± 2,3 |
| hmk-negativ | 15,5 ± 20,4 | 18,3 ± 32,0 | 19,3 ± 44,3 | 15,4 ± 42,6 | 45,0 ± 12,9 | 5,6 ± 2,4 |
| | p = 0,6798 | p = 0,7361 | p = 0,9297 | p = 0,8398 | p = 0,1511 | p = 0,0403 |
| pT-Stadium | | | | | | |
| pT1 | 13,3 ± 6,7 | 15,0 ± 8,4 | 15,1 ± 10,1 | 11,5 ± 9,5 | 47,2 ± 13,7 | 5,6 ± 2,6 |
| pT2 | 17,4 ± 28,7 | 21,1 ± 43,0 | 22,4 ± 56,0 | 17,9 ± 51,5 | 44,6 ± 12,7 | 5,4 ± 2,3 |
| pT3 | 12,7 ± 3,6 | 14,0 ± 4,8 | 13,9 ± 6,0 | 10,2 ± 4,9 | 47,2 ± 11,5 | 5,3 ± 2,1 |
| pT4 | 15,0 ± 4,9 | 18,5 ± 7,6 | 19,7 ± 9,5 | 15,6 ± 9,1 | 37,9 ± 15,6 | 7,7 ± 3,6 |
| | p = 0,2274 | p = 0,2436 | p = 0,0892 | p = 0,3305 | p = 0,0453 | p = 0,0182 |
| pN-Stadium | | | | | | |
| pN0 | 14,9 ± 18,4 | 17,6 ± 32,9 | 18,7 ± 48,1 | 14,8 ± 44,8 | 45,9 ± 12,8 | 5,3 ± 2,2 |
| pN1 | 16,0 ± 25,0 | 18,4 ± 31,8 | 18,9 ± 37,5 | 15,5 ± 39,9 | 45,8 ± 12,4 | 5,6 ± 2,3 |
| pN2 | 17,8 ± 29,4 | 21,3 ± 39,2 | 21,6 ± 41,3 | 15,8 ± 28,7 | 43,9 ± 13,0 | 5,8 ± 25,6 |
| pN3 | 14,8 ± 3,3 | 18,8 ± 5,9 | 21,0 ± 9,0 | 16,6 ± 7,7 | 37,4 ± 13,1 | 8,2 ± 5,4 |
| | p = 0,7727 | p = 0,84085 | p = 0,9580 | p = 0,9960 | p = 0,2802 | p = 0,0176 |
| pN0 | 14,9 ± 18,4 | 17,6 ± 32,9 | 18,7 ± 48,1 | 14,8 ± 44,8 | 45,9 ± 12,8 | 5,3 ± 2,2 |
| pN+ | 16,7 ± 26,7 | 19,7 ± 34,9 | 20,1 ± 38,7 | 15,7 ± 34,9 | 44,8 ± 12,7 | 5,7 ± 2,6 |
| | p = 0,3809 | p = 0,5098 | p = 0,7243 | p = 0,8120 | p = 0,3292 | p = 0,0467 |
| Tumورlage | | | | | | |
| zentral | 12,9 ± 4,1 | 14,7 ± 5,8 | 14,9 ± 6,9 | 10,7 ± 5,1 | 45,2 ± 11,5 | 5,6 ± 2,3 |
| peripher | 16,3 ± 26,4 | 19,5 ± 36,9 | 19,9 ± 40,1 | 14,6 ± 31,4 | 46,2 ± 12,5 | 5,3 ± 2,4 |
| | p = 0,2198 | p = 0,2124 | p = 0,2380 | p = 0,2251 | p = 0,5383 | p = 0,2697 |

Der prozentuale Anteil von Tumorzellen pro Flächeneinheit (μm^2) war bei einem Abstand von 20–60 μm zu einem nächstgelegenen Blutgefäß am größten und verringerte sich in größerer Entfernung zu den Blutgefäßen (Tabelle 45, Abbildung 8).

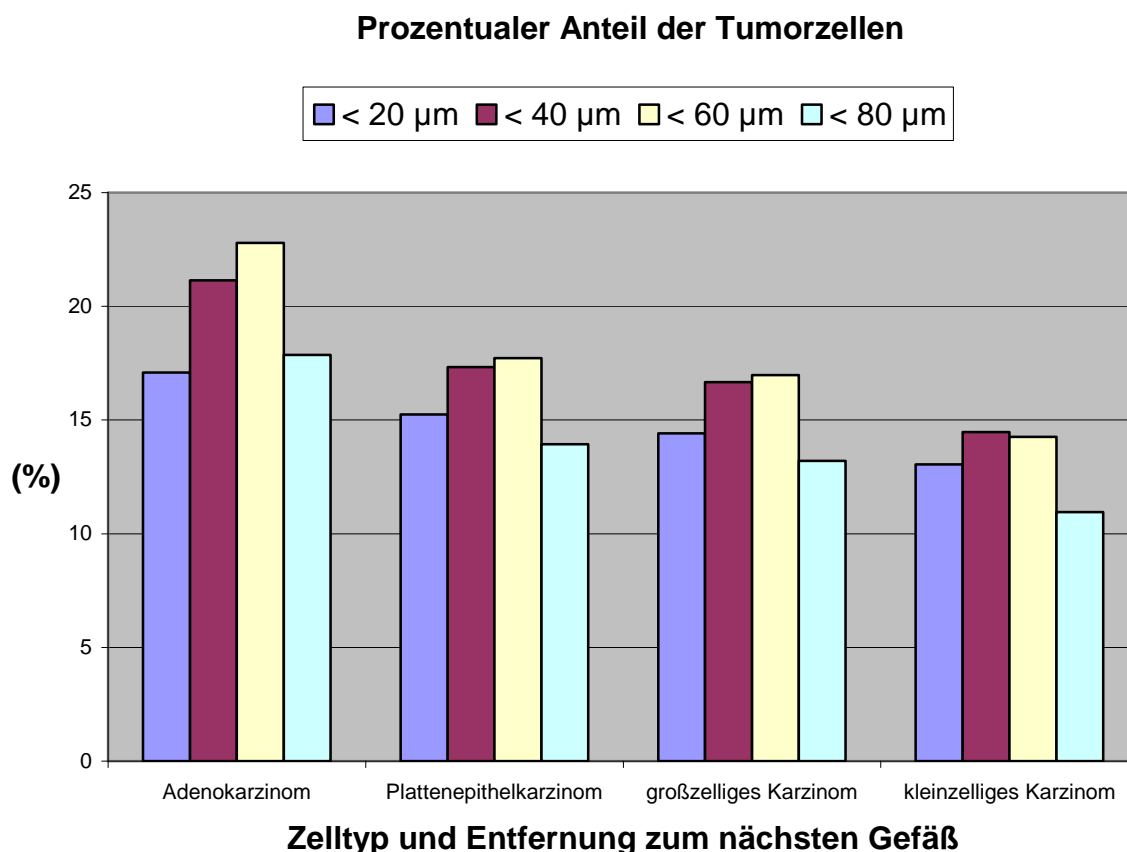


Abbildung 8: Tumorzelldichte hinsichtlich der Entfernung zum nächstgelegenen Blutgefäß bezogen auf den jeweiligen Tumorzelltyp

Die Zelldichte der kleinzelligen, der großzelligen Bronchialkarzinome und der Plattenepithelkarzinome war bei einem Abstand von mehr als 60 µm zum Blutgefäß auffallend vermindert. Verglichen mit den Adenokarzinomen besaßen sie somit eine andere Tumorzellanordnung zu den Blutgefäßen. Die Adenokarzinome hatten eine höhere zelluläre Dichte bei Abständen > 60 µm als im Bereich von unter 20 µm.

4.2.3.5 Ergebnisse der syntaktischen Strukturanalyse basierend auf dem jeweils angewandten Marker

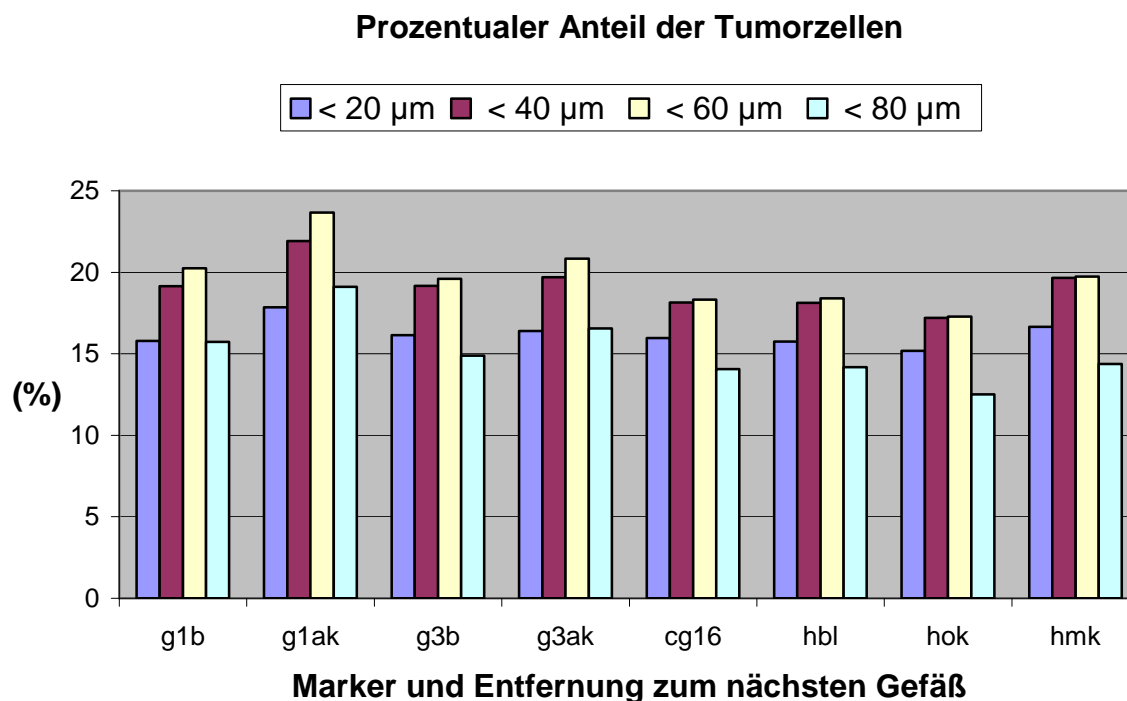


Abbildung 9: Tumorzellichte hinsichtlich der Entfernung zum nächstgelegenen Blutgefäß bezogen auf den jeweiligen Marker

Betrachtet man den prozentualen Anteil von Tumorzellen pro Flächeneinheit (μm^2) hinsichtlich der angewandten Marker, so zeigte sich die größte Tumorzellichte bei einem Abstand von $> 20 \mu\text{m}$ und $< 60 \mu\text{m}$ zum nächstgelegenen Blutgefäß. Im Gegensatz zu den Galektin-1 exprimierenden Zellen lag bei allen anderen untersuchten Markern die Tumorzellichte $< 20 \mu\text{m}$ geringfügig höher als $< 80 \mu\text{m}$.

Bei den Galektin-1 exprimierenden Tumoren fand sich ein vergleichsweise höherer Prozentsatz an Tumorzellen im Bereich von $< 40 \mu\text{m}$ als bei Tumoren, die dieses Merkmal nicht aufwiesen ($p = 0,0491$). Hier zeigte sich allerdings eine hohe Standardabweichung. Bei Abständen $< 20 \mu\text{m}$ ($p = 0,0638$), $< 60 \mu\text{m}$ ($p = 0,0544$) und $< 80 \mu\text{m}$ ($p = 0,0562$) fand sich diese Charakteristik ebenso, jedoch nur als statistisches Trendverhalten ($p < 0,1$). Insgesamt war jedoch der prozentuale Anteil der Tumorzellen bei den nicht Galektin-1 exprimierenden Tumorzellpräparaten signifikant höher als bei den Tumoren, die Galektin-1 exprimierten ($p = 0,0268$).

Im Vergleich dazu zeigten Tumorzellpräparate, welche heparinbindendes Lektin exprimierten, einen signifikant höheren prozentualen Anteil an Tumorzellen als Tumoren, die dieses Merkmal nicht aufwiesen ($p = 0,0174$; Tabelle 45).

4.2.3.6 Ergebnisse der syntaktischen Strukturanalyse basierend auf den pT-Stadien

Insgesamt war die Tumorzelldichte im Stadium pT2 mit 44,6% geringfügig kleiner als in den Stadien pT1 und pT3 mit jeweils rund 47,2%. Vergleichsweise hierzu unterschied sich das Stadium pT4 mit 37,9% signifikant ($p = 0,0453$). In den Bereichen $< 20 \mu\text{m}$ bis $< 80 \mu\text{m}$ war die Dichte der Tumorzellen in den pT2-Stadien am größten, gefolgt von den pT4-Stadien, bei denen sie durchschnittlich 2,5% geringer war. Die pT1-Stadien und die pT3-Stadien wiesen in den Regionen $< 20 \mu\text{m}$ bis $< 80 \mu\text{m}$ den geringsten prozentualen Anteil an Tumorzellen auf (n. s.; Tabelle 45).

4.2.3.7 Ergebnisse der syntaktischen Strukturanalyse basierend auf den pN-Stadien

Bis zum pN2-Stadium stieg die Tumorzelldichte mit zunehmendem Abstand zum Gefäß bis in den Bereich von $< 60 \mu\text{m}$ an. In den pN3-Stadien und bei $< 80 \mu\text{m}$ nahm dieser Wert wieder ab (n. s.; Tabelle 45).

4.2.3.8 Ergebnisse der syntaktischen Strukturanalyse basierend auf dem Zelltyp

Die Adenokarzinome zeigten gegenüber den anderen Zelltypen in allen Bereichen die größte Zelldichte. Die Plattenepithelkarzinome und die großzelligen Bronchialkarzinome hatten eine nahezu ähnliche Zelldichte in allen untersuchten Abstandsbereichen. Zwischen $20\text{--}60 \mu\text{m}$ fand sich die größte zelluläre Dichte (n. s.; Tabelle 45).

4.3 Überlebensraten der untersuchten Patienten

Bei 480 von 494 Patienten konnte die Überlebenszeit in Erfahrung gebracht werden, 14 Patienten konnten nicht in die Überlebensstatistik einbezogen werden. Die mediane Überlebenszeit betrug 41,4 Monate. Die Nachbeobachtungszeit erstreckte sich von 0,3 Monaten bis zu 10,4 Jahren (125 Monate). Ein Überblick der zur Gruppentrennung benutzten Medianwerte, der Minima und Maxima sowie der Mittelwerte und der jeweiligen Standardabweichung findet sich in den Tabellen 50–62.

Signifikante Parameter sind in (Tabelle 46) aufgeführt:

Tabelle 46: Im Log-Rank-Test signifikante Parameter hinsichtlich der Überlebenszeit

| Merkmal | \tilde{x} | ÜL < \tilde{x} (in Monaten) | ÜL > \tilde{x} (in Monaten) | p |
|-----------------|-----------------------|----------------------------------|----------------------------------|--------|
| Geschlecht | männlich/weiblich | 37,0 (m) | 69,3 (w) | 0,0020 |
| Resektatvolumen | 520,0 cm ³ | 48,8 | 32,7 | 0,0080 |
| g3ak Entropie | 130,0 | 54,5 | 33,0 | 0,0141 |
| cg16 DATZ | 12,0 µm | 44,0 | 32,7 | 0,0337 |
| hmk RIC | 46,0 µm | 44,0 | 73,0 | 0,0339 |
| g3ak NNC | 6,0 | 52,2 | 35,0 | 0,0356 |
| g3b PAT | 8,67% | 33,7 | 54,5 | 0,0457 |
| hbl QAC | 0,9216 | 40,0 | 49,0 | 0,0484 |

4.3.1 Selektion nach signifikanten Daten

4.3.1.1 Überlebensrate in Abhängigkeit nach der Landeszugehörigkeit, dem Alter, dem Tumorzvolumen und der Tumorumlage

Keine Signifikanzen fanden sich bei der Unterscheidung nach dem Herkunftsland der beiden chirurgischen Institute (Diagramm 2), dem Alter (Diagramm 3), dem Tumorzvolumen (Diagramm 4) sowie der Tumorumlage (Diagramm 6).

4.3.1.2 Überlebensrate in Abhängigkeit vom Geschlecht

Die Überlebenskurven für die 389 Männer und 91 Frauen zeigten einen signifikanten Unterschied. Die mittlere Überlebenszeit der Männer betrug 37,0 Monate und diejenige der Frauen 69,3 Monate. Somit hatten die Frauen in dieser Studie eine deutlich bessere Prognose ($p = 0,0034$; Diagramm 1).

4.3.1.3 Überlebensrate in Abhängigkeit vom Tumorzvolumen

Anhand des Medians des Tumorzvolumens (19,83 cm³), in zwei Gruppen unterteilt, hatte die Gruppe oberhalb des Medians eine geringere Überlebenszeit (33,8 Monate), verglichen mit der Gruppe der kleineren Tumorzvolumina (47,9 Monate, $p = 0,1$; Diagramm 4).

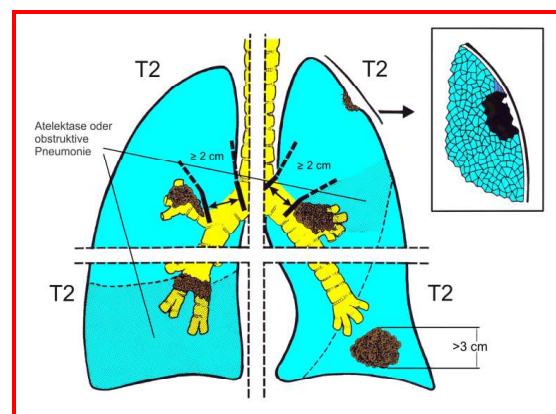
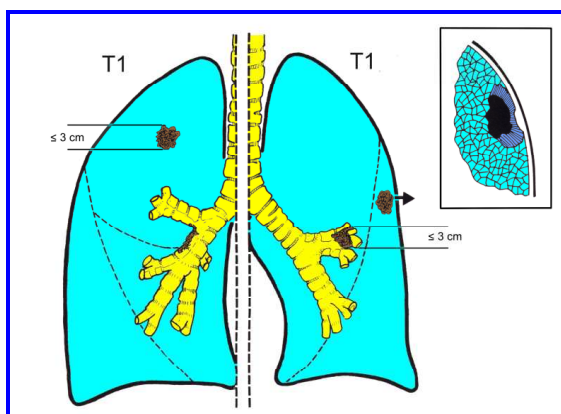
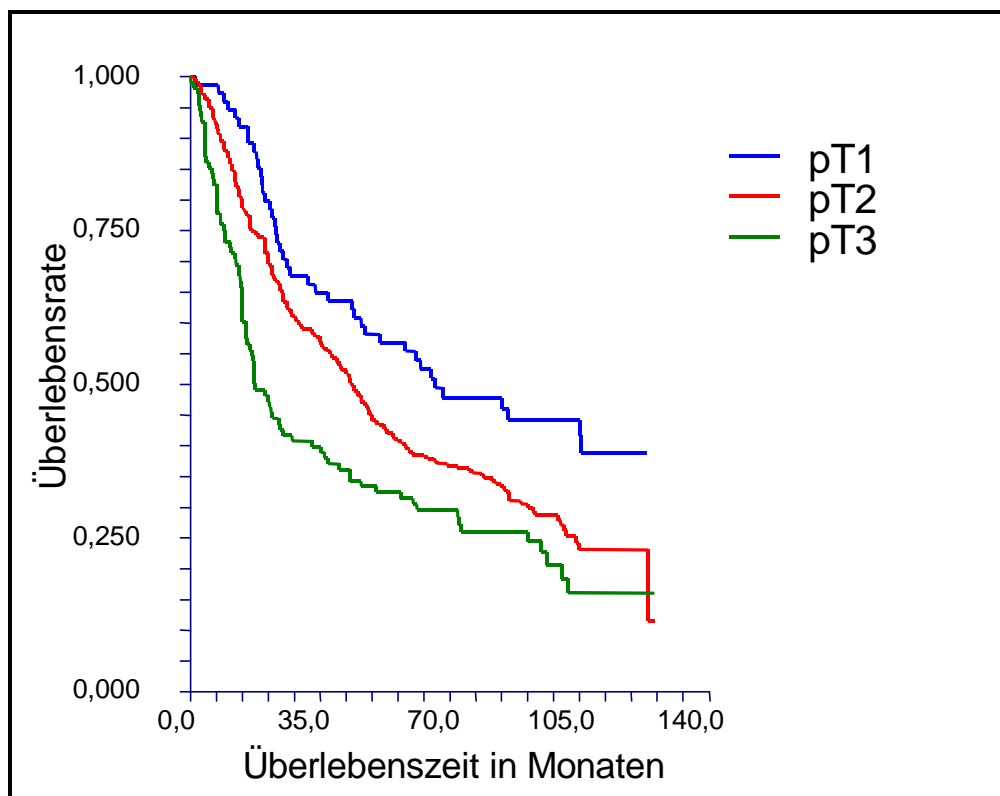
4.3.1.4 Überlebensrate in Abhängigkeit vom Tumorzelltyp

Die vier Tumorzelltypen wurden hinsichtlich ihrer Relation zur Überlebenszeit geprüft. Dabei hatten die Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom mit einer medianen Überlebenszeit von nur 14,8 Monaten die schlechteste Prognose, während

sie bei den Patienten mit großzelligem Bronchialkarzinom 29,3 Monate betrug. Bei den Plattenepithelkarzinom- und den Adenokarzinompatienten betrug die mittlere Überlebenszeit 44,0 und 43,0 Monate ($p = 0,0179$; Diagramm 5).

4.3.1.5 Überlebenszeit in Abhängigkeit von den pT-Stadien

Der Vergleich der Stadien pT1–pT3 zeigte signifikante Unterschiede in der Überlebenszeit ($p = 0,0001$). Die beste Prognose hatten die pT1-Stadien bei einer medianen Überlebenszeit von 66,0 Monaten, gefolgt von den pT2-Stadien mit 43,4 Monaten, den pT3-Stadien mit 17,0 Monaten und den pT4 Stadien mit 14,0 Monaten ($p = 0,0003$; Abbildung 10, Diagramm 7, Diagramm 8).



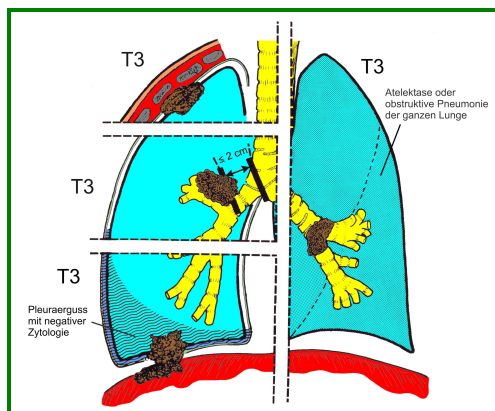
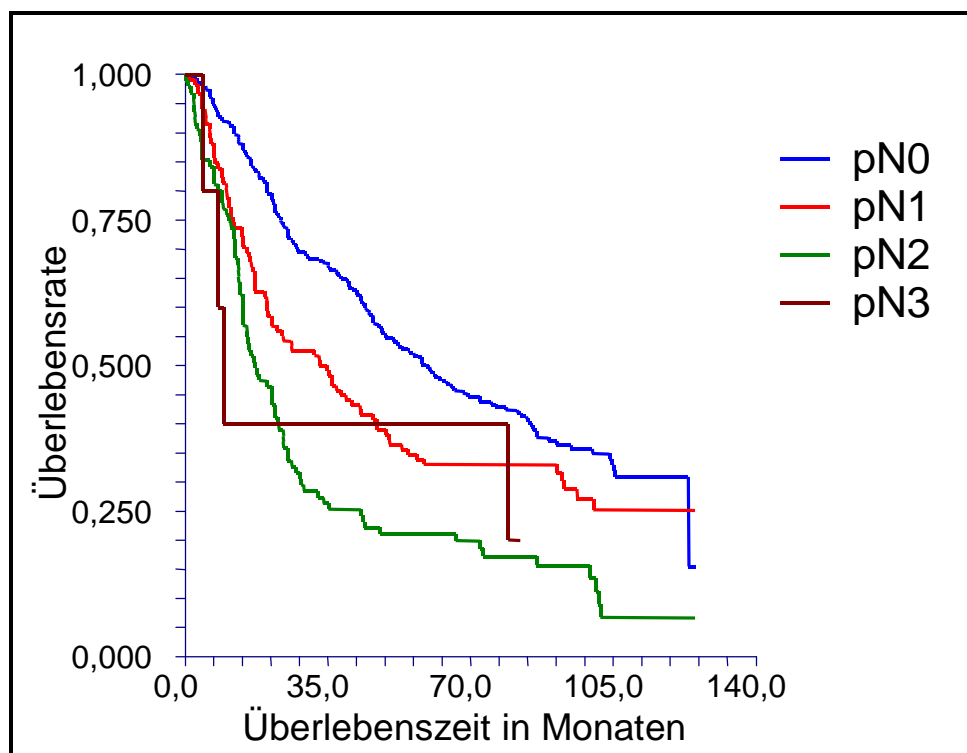


Abbildung 10: Überlebensraten der (p)T-Stadien und deren schematische Darstellung

4.3.2 Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Lymphknotenbefall

4.3.2.1 Überlebenszeit in Abhängigkeit von den pN-Stadien

Der Vergleich der Stadien pN0–pN3 zeigte hohe Signifikanzen in Bezug auf die Überlebenszeit ($p < 0,0001$). Die beste Prognose bestand für die pN0-Gruppe mit einer medianen Überlebenszeit von 59,0 Monaten. Für die Patienten der pN1-Gruppe betrug die mediane Überlebenszeit 34,7, für die pN2-Gruppe 17,0 und für die pN3-Gruppe 9,3 Monate. Die Gesamtgruppe pN+ hatte mit 22,0 Monaten im Vergleich zur pN0-Gruppe eine signifikant schlechtere Prognose ($p < 0,0001$; Abbildung 11, Diagramm 9, Diagramm 10, Diagramm 11).



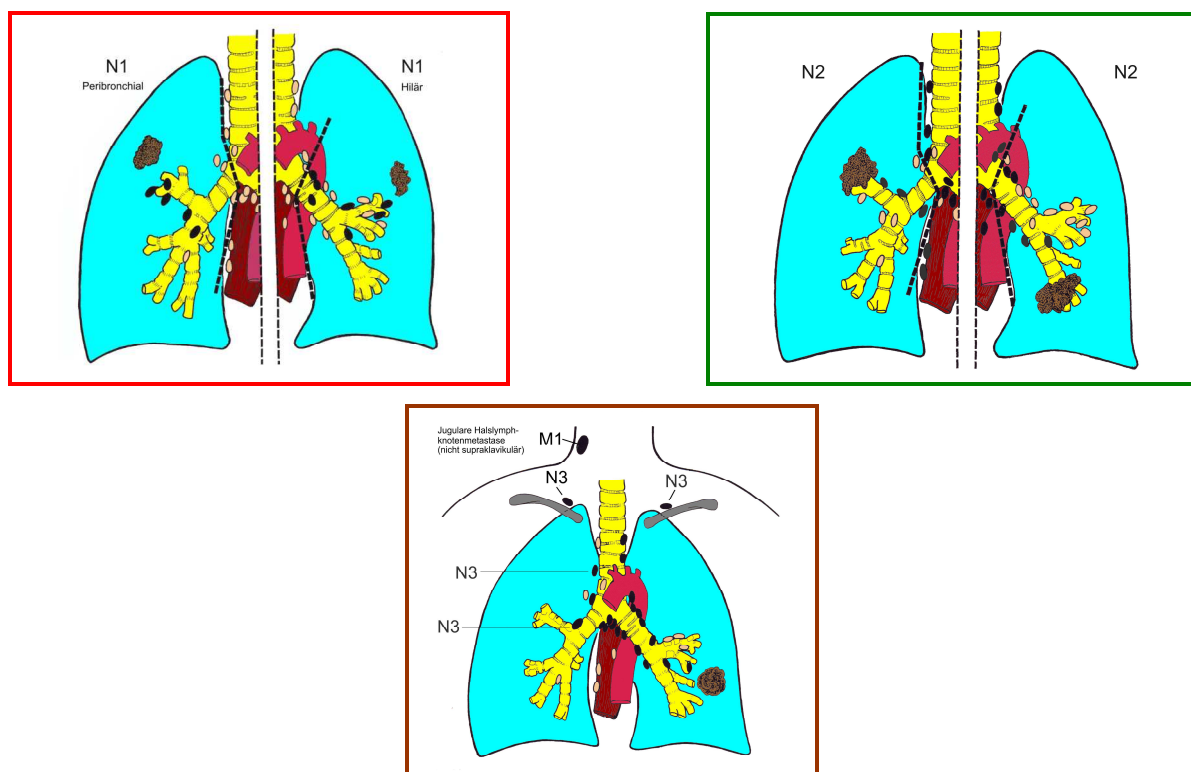


Abbildung 11: Überlebensraten der (p)N-Stadien und deren schematische Darstellung

4.3.2.2 Überlebenszeit in Bezug auf die Lymphknoten

Tabelle 47: Signifikanz des Lymphknotenbefalls

| Lymphknotenstationen | ÜL mit LK-Befall (\bar{x} in Monaten) | ÜL ohne LK-Befall (\bar{x} in Monaten) | p |
|-----------------------------|---|--|----------|
| tracheobronchial rechts | 18,1 | 56,0 | < 0,0001 |
| paratracheal links | 15,2 | 66,3 | < 0,0001 |
| Bifurkation rechts | 12,0 | 47,9 | < 0,0001 |
| subaortal links | 13,0 | 50,7 | < 0,0001 |
| Hilus/Hauptbronchus rechts | 17,0 | 49,9 | < 0,0001 |
| paratracheal rechts | 14,0 | 56,7 | 0,0014 |
| Bronchus/lobär rechts | 11,1 | 69,3 | 0,0015 |
| interlobär links | 21,0 | 51,0 | 0,0019 |
| interlobär rechts | 21,2 | 54,5 | 0,0048 |
| Ligamentum pulmonale rechts | 4,2 | 52,1 | 0,0061 |
| tracheobronchial links | 11,1 | 42,8 | 0,0138 |
| subaortal rechts | 7,0 | 59,9 | 0,0140 |

| Lymphknotenstationen | ÜL mit LK-Befall (\tilde{x} in Monaten) | ÜL ohne LK-Befall (\tilde{x} in Monaten) | p |
|----------------------------|---|--|--------|
| paraoesophageal links | 21,0 | 52,9 | 0,0336 |
| Hilus/Hauptbronchus links | 20,0 | 50,0 | 0,0377 |
| Bifurkation links | 20,0 | 47,0 | 0,0381 |
| paraoesophageal rechts | 4,2 | 47,9 | 0,0691 |
| Bronchus/lobär links | 21,2 | 82,3 | 0,3498 |
| Ligamentum pulmonale links | 43,0 | 40,0 | 0,7850 |

4.3.2.3 Bronchiale/lobäre Lymphknoten

Die Patienten, bei denen die rechten bronchialen/lobären Lymphknoten (Naruke 12) befallen waren, hatten eine mediane Überlebenszeit von 11,1 Monaten, verglichen mit 69,3 Monaten bei den Patienten, bei denen diese Lymphknoten nicht befallen waren ($p = 0,0015$; Abbildung 14, Diagramm 12).

Die entsprechende Lymphknotenstation der linken Seite zeigte mit $p = 0,3498$ kein signifikantes Ergebnis (Diagramm 13).

4.3.2.4 Interlobäre Lymphknoten

Betrachtet man den Tumorzellbefall der interlobären Lymphknoten (Naruke 11) hinsichtlich der Überlebensrate, so zeigte sich für beide Seiten ein signifikantes Ergebnis. Auf der rechten Seite lag die mediane Überlebenszeit bei den Patienten, bei denen die Lymphknoten mit Tumorzellen befallen waren, bei 21,2 Monaten, gegenüber 54,5 Monaten bei den Patienten, bei denen diese Lymphknoten nicht befallen waren ($p = 0,0048$; Abbildung 14, Diagramm 14).

Auch die Lymphknoten der linken Seite zeigten hier mit $p = 0,0019$ ein signifikantes Ergebnis. Die Patienten, bei denen die linken interlobären Lymphknoten befallen waren, hatten eine mediane Überlebenszeit von 21,0 Monaten gegenüber 51,0 Monaten bei jenen, bei denen hier kein Befall vorlag (Abbildung 14; Diagramm 15).

4.3.2.5 Lymphknoten des Hauptbronchus (Hiluslymphknoten)

Waren die Lymphknoten des Hilus (Naruke 10) auf der rechten Seite befallen, so hatten die entsprechenden Patienten eine mediane Überlebenszeit von 17,0 Monaten. Bei Patienten, bei denen diese Lymphknoten nicht von Tumorzellen befallen wa-

ren, betrug die mediane Überlebenszeit 49,9 Monate ($p < 0,0001$; Abbildung 14, Diagramm 16).

Bei gleicher Lymphknotenstation auf der linken Seite lag hier mit $p = 0,0377$ ebenfalls ein signifikantes Ergebnis vor. Patienten, bei denen die linken hilären Lymphknoten von Tumorzellen befallen waren, hatten mit 20,0 Monaten eine deutlich kürzere mediane Überlebenszeit als jene, bei denen diese Lymphknoten tumorzellfrei waren. Diese hatten eine mediane Überlebenszeit von 50,0 Monaten (Abbildung 14, Diagramm 17).

4.3.2.6 Tracheobronchiale Lymphknoten

Der Befall der tracheobronchialen Lymphknoten (Naruke 4) war auf der rechten und linken Körperseite signifikant. Patienten mit Befall der rechten tracheobronchialen Lymphknoten hatten bei einer Signifikanz von $p < 0,0001$ eine mediane Überlebenszeit von 18,1 Monaten, gegenüber 56,0 Monaten im Vergleich zu den Patienten, bei denen diese Lymphknoten nicht befallen waren (Abbildung 12, Abbildung 14, Diagramm 18).

Betrachtet man den Befall der tracheobronchialen Lymphknoten der linken Seite, so hatten Patienten, bei denen diese befallen waren, eine mediane Überlebenszeit von 11,1 Monaten gegenüber 42,8 Monaten bei Patienten, bei denen diese Lymphknoten nicht befallen waren ($p = 0,0138$; Abbildung 13, Abbildung 14, Diagramm 19).

4.3.2.7 Lymphknoten der Bifurkation

Die Patienten mit Befall der rechten subcarinären Lymphknoten (Naruke 7) hatten eine mediane Überlebenszeit von 12,0 Monaten gegenüber den Patienten, bei denen diese Lymphknoten nicht von Tumorzellen befallen waren. Hier lag die mediane Überlebenszeit bei 47,9 Monaten ($p < 0,0001$; Abbildung 14, Diagramm 20).

Waren die linken Lymphknoten der Bifurkation von Tumorzellen befallen, so betrug die mediane Überlebenszeit der Patienten 20,0 Monate gegenüber 47,0 Monaten bei den Patienten, bei denen diese Lymphknoten nicht befallen waren ($p = 0,0381$; Abbildung 14, Diagramm 21).

4.3.2.8 Paratracheale Lymphknoten

Bei den untersuchten Patienten mit rechtsseitigem Befall der paratrachealen Lymphknoten (Naruke 3) lag die mediane Überlebenszeit bei 14,0 Monaten gegenüber den Patienten, bei denen diese Lymphknoten nicht befallen waren. Hier betrug sie 56,7 Monate ($p = 0,0014$; Abbildung 14, Diagramm 22).

Waren hingegen die paratrachealen Lymphknoten der linken Seite befallen, so betrug die mediane Überlebenszeit 15,2 Monate im Vergleich zu den Patienten, bei denen die linken paratrachealen Lymphknoten nicht befallen waren. Hier lag die mediane Überlebenszeit bei 66,3 Monaten ($p < 0,0001$; Abbildung 14, Diagramm 23).

4.3.2.9 Subaortale Lymphknoten

Die Patienten, bei denen die rechten subaortalen Lymphknoten (Naruke 5) von Tumorzellen befallen waren, hatten eine mediane Überlebenszeit von 7,0 Monaten. Waren diese nicht befallen, so betrug sie 59,9 Monate ($p = 0,0140$; Abbildung 14, Diagramm 24).

Die Untersuchung der entsprechenden Lymphknotenstation der linken Seite zeigte ebenfalls ein signifikantes Ergebnis. Hier betrug die mediane Überlebenszeit bei der Gruppe mit Lymphknotenbefall 13,0 Monate, verglichen mit 50,7 Monaten medianer Überlebenszeit der Gruppe mit tumorzellfreien Lymphknoten ($p < 0,0001$; Abbildung 14, Diagramm 25).

4.3.2.10 Lymphknoten des Ligamentum pulmonale

Waren bei den untersuchten Patienten die Lymphknoten des rechten Ligamentum pulmonale (Naruke 9) von Tumorzellen befallen, so hatten sie eine mediane Überlebenszeit von 4,2 Monaten, gegenüber den Patienten mit entsprechend tumorzellfreien Lymphknoten. Bei ihnen betrug die mediane Überlebenszeit 52,1 Monate ($p = 0,0061$; Abbildung 12, Abbildung 14, Diagramm 26).

Bei den Lymphknoten des Ligamentum pulmonale der linken Körperseite fand sich kein entsprechend signifikantes Ergebnis (Abbildung 12 und Diagramm 27).

4.3.2.11 Paraoesophageale Lymphknoten

Bei den Patienten, welche einen Befall der paraoesophagealen Lymphknoten (Naruke 8) der linken Seite hatten, betrug die mediane Überlebenszeit 21,0 Monate. Im Vergleich dazu hatten die Patienten mit entsprechend tumorzellfreien Lymphknoten bei einer medianen Überlebenszeit von 52,9 Monaten ein signifikant besseres Ergebnis ($p = 0,0336$; Abbildung 13, Abbildung 14, Diagramm 29).

Bei den vergleichbaren Lymphknoten der rechten Körperseite war das Ergebnis nicht signifikant (Diagramm 28).

Rechte Lunge

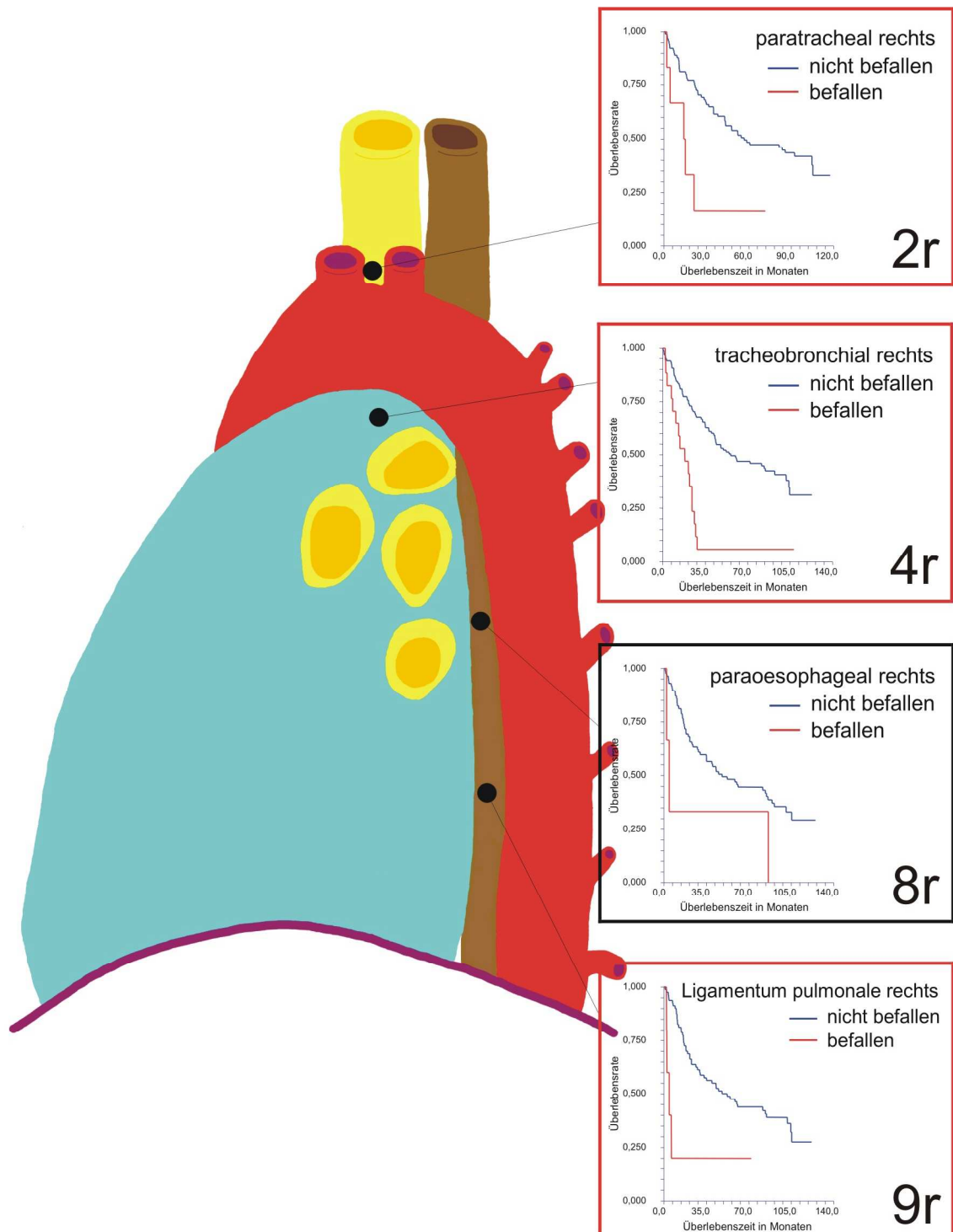


Abbildung 12: Überlebensdiagramme des Befalls der Lymphknoten der rechten Lunge. Rot umrandete Grafiken zeigen signifikante Ergebnisse (signifikant: 2r, 4r, 9r; nicht signifikant: 8r).

Linke Lunge

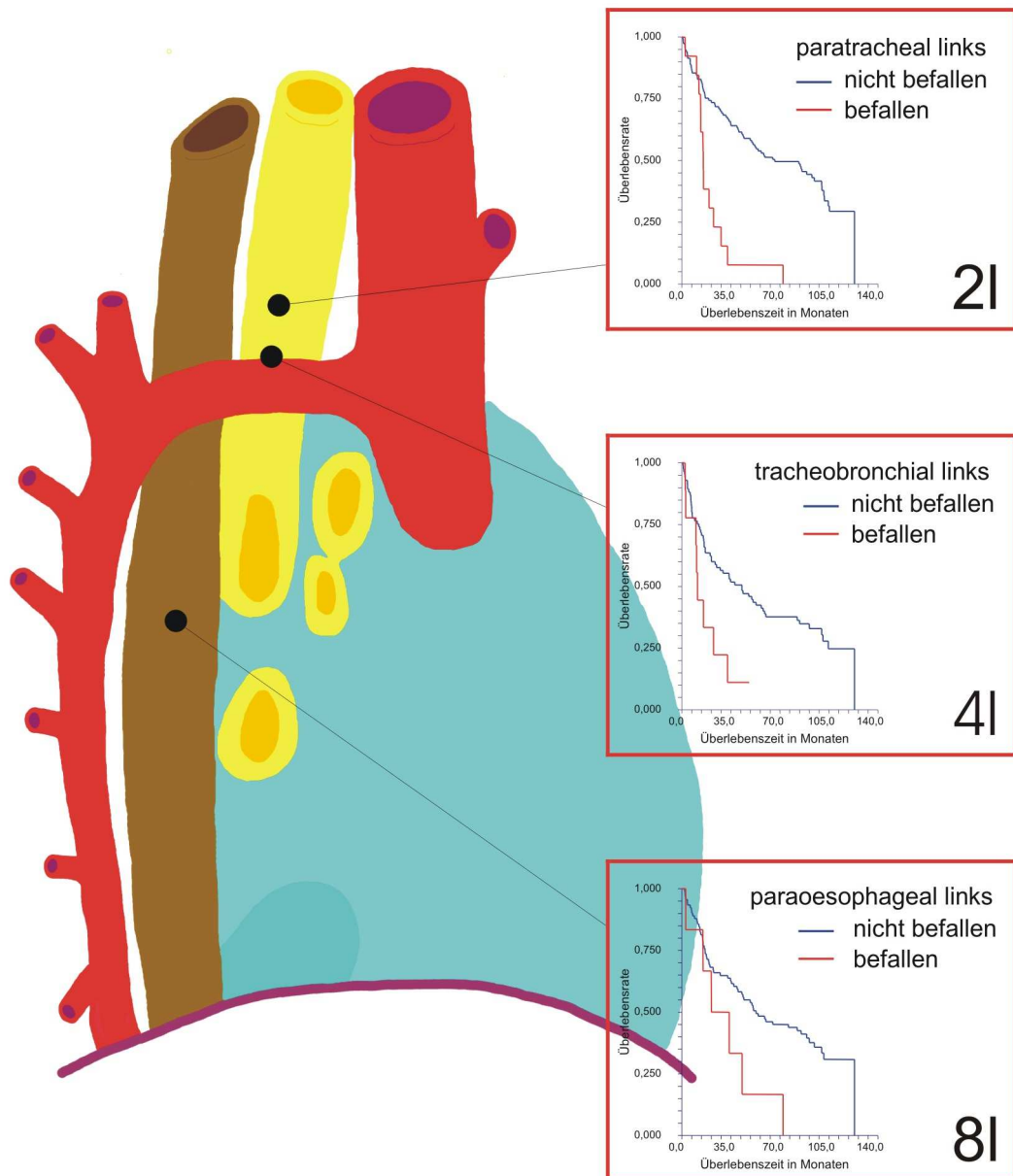


Abbildung 13: Überlebensdiagramme des Befalls der Lymphknoten der linken Lunge. Rot umrandete Grafiken zeigen signifikante Ergebnisse (signifikant: 2I, 4I, 8I).

Rechte Lunge

Linke Lunge

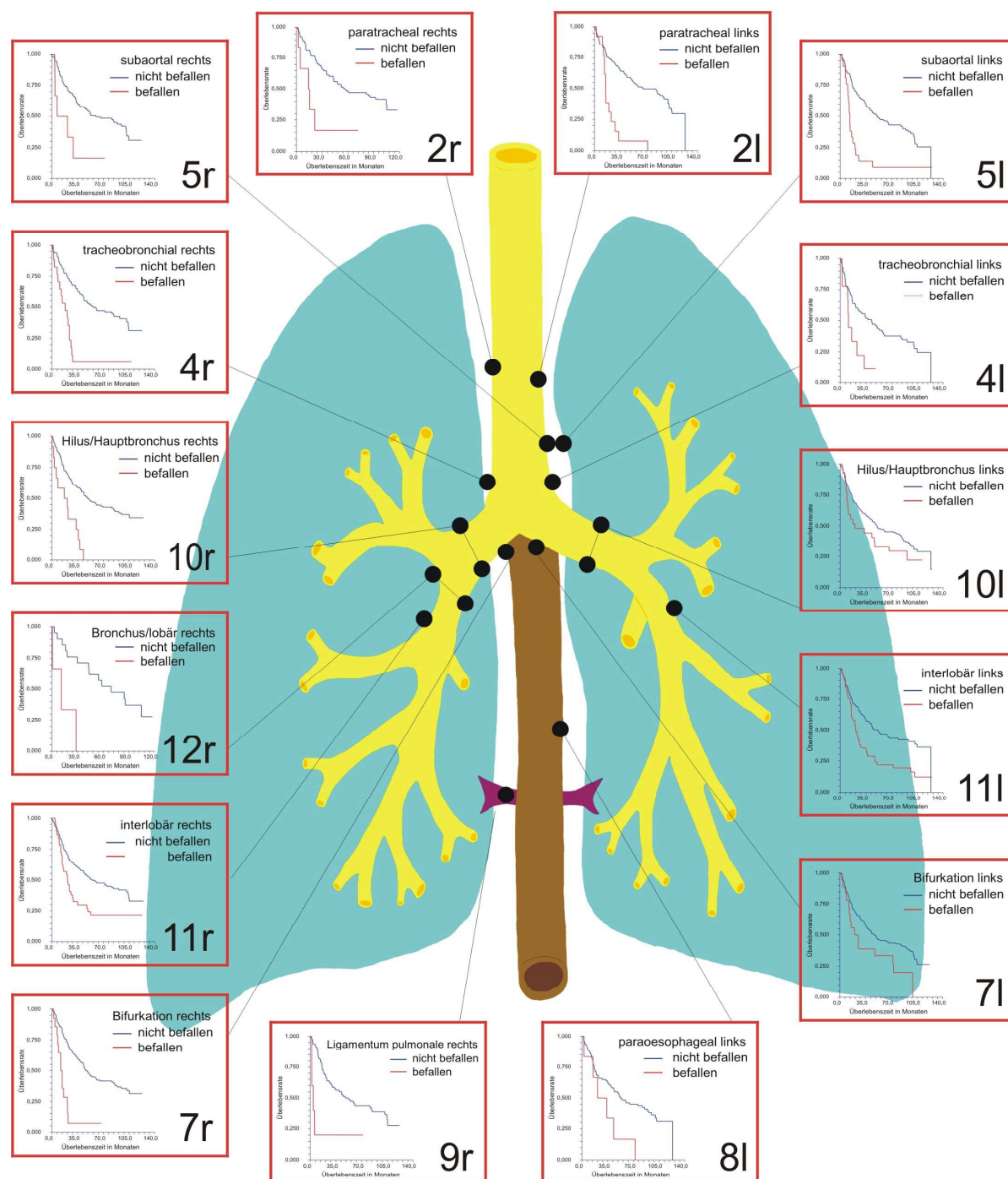


Abbildung 14: Überlebensdiagramme des Befalls der Lymphknoten der rechten und linken Lunge schematisch dargestellt. Rot umrandete Grafiken zeigen signifikante Ergebnisse (signifikant: 2l, 2r, 4l, 4r, 5l, 5r, 7r, 7l, 8l, 9r, 10l, 10r, 11l, 11r, 12l und 12r).

4.3.3 Überlebenszeit in Abhängigkeit von der immun- und lektinhistochemischen Nachweisreaktion

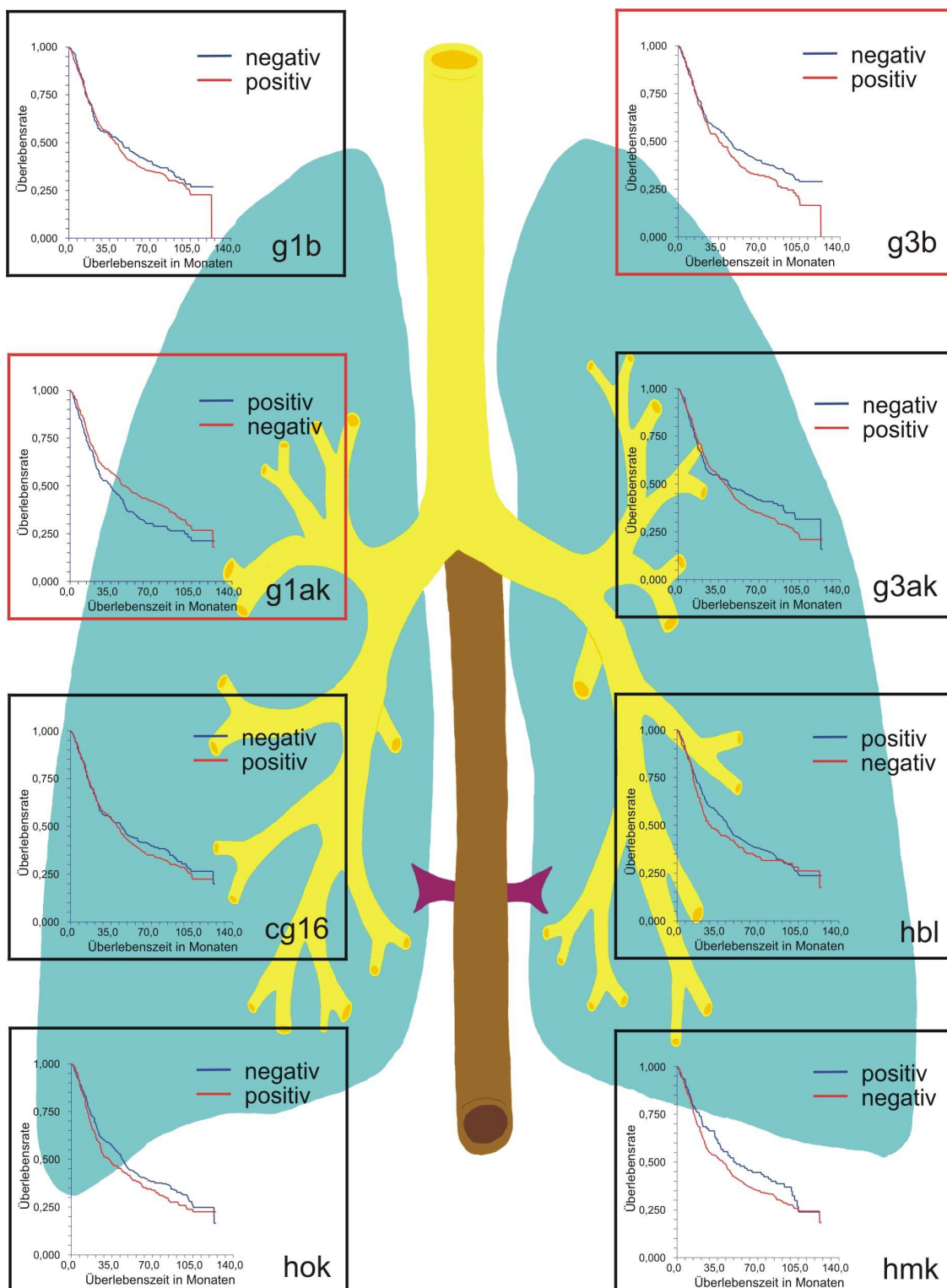


Abbildung 15: Überlebensdiagramme hinsichtlich positiver Nachweisreaktion der einzelnen Marker. Rot umrandete Grafiken zeigen signifikante Ergebnisse (signifikant: g1ak und g3b).

4.3.3.1 Galektin-1-Expression (g1ak)

Die mediane Überlebenszeit bei Bronchialkarzinompatienten, deren Tumorzellen kein Galektin-1 exprimierten, lag mit 47,9 Monaten deutlich höher als die der Galektin-1 exprimierenden Gruppe. Hier betrug die mediane Überlebenszeit 34,9 Monate ($p = 0,0309$; Abbildung 15, Diagramm 32).

4.3.3.2 Galektin-3-Bindung (g3b)

Bei Patienten, deren Tumorzellen nicht die Fähigkeit hatten, Galektin-3 zu binden, war die mediane Überlebenszeit mit 45,0 Monaten deutlich höher als bei Patienten, deren Tumorzellen dieses Verhalten zeigten. Diese Patienten hatten eine mediane Überlebenszeit von 35,3 Monaten ($p = 0,0483$; Abbildung 15, Diagramm 31).

Die Marker g1b, g3ak, cg16, hbl, hok und hmk zeigten bezüglich des Überlebens keine signifikanten Unterschiede.

4.3.4 Überlebenszeit nach signifikanten zytophotometrischen Messdaten

Alle zytophotometrisch gemessenen Daten der Patienten wurden anhand des jeweiligen Medianwerts in zwei Gruppen getrennt und in Relation zur Überlebenszeit geprüft. Für die Gruppe der nichtkleinzelligen Bronchialkarzinome ergaben sich überwiegend keine signifikanten Unterschiede zum Gesamtkollektiv, was auf die verhältnismäßig geringe Fallzahl der kleinzelligen Bronchialkarzinome zurückzuführen ist. Sollten sich dennoch Unterschiede finden, so sind diese gesondert angegeben.

Tabelle 48: Im Log-Rank-Test signifikante zytophotometrische Messparameter, NSCLC

| Zytophotometrische Messparameter* | \tilde{x} | ÜL < \tilde{x} (in Monaten) | ÜL > \tilde{x} (in Monaten) | NSCLC p | Gesamt p |
|-----------------------------------|--------------------|----------------------------------|----------------------------------|------------|-------------|
| g3b PAT | 8,67% | 36,0 | 58,5 | 0,0818 | 0,0457 |
| g3b NAC | 38,0 | 32,8 | 54,5 | 0,0592 | 0,0501 |
| g3ak PNT | 10,0% | 56,7 | 37,0 | 0,0491 | 0,0611 |
| g3ak NNC | 6,0 | 56,7 | 36,0 | 0,0253 | 0,0356 |
| g3ak Entropie | 130,0 | 55,0 | 35,3 | 0,0205 | 0,0141 |
| cg16 DATZ | 12,0 μm | 44,0 | 35,0 | 0,0364 | 0,0337 |
| cg16 DNTL | 7,18 μm | 42,0 | 37,0 | 0,0726 | 0,0530 |
| hbl QAC | 0,9216 | 40,0 | 49,0 | 0,0567 | 0,0484 |
| hmk RIC 46 | 46,0 μm | 44,0 | 85,7 | 0,0244 | 0,0339 |

*Abkürzungen siehe Tabelle 2

4.3.4.1 Relativer Flächenanteil aller Tumorzellen (g3b)

Der Medianwert des relativen Flächenanteils der Galektin-3 bindenden Tumorzellen betrug 8,67%. Die Gruppe (NSCLC und SCLC) unterhalb des Medianwerts von 8,67% hatte eine mit 33,7 Monaten signifikant geringere mediane Überlebenszeit als die Gruppe oberhalb des Medianwerts. Hier lag sie bei 54,5 Monaten ($p = 0,0457$; Diagramm 38). Betrachtet man die Gruppe der NSCLC, so ergaben sich die Überlebenszeiten 36,0 und 58,5 Monate (Tabelle 48).

4.3.4.2 Relativer Flächenanteil nicht gefärbter Tumorzellen (g3ak)

Lag der Wert des Flächenanteils der Tumorzellen mit negativer Nachweisreaktion innerhalb der Galektin-3 exprimierenden Gruppe von Bronchialkarzinomen unterhalb des Medianwerts von 10,0%, so betrug die mediane Überlebenszeit der betreffenden Patienten mit NSCLC 56,7 Monate. Sie zählte 37,0 Monate bei den Patienten mit einem höheren Anteil von Tumorzellen mit negativer Nachweisreaktion innerhalb dieser Gruppe ($p = 0,0491$; Diagramm 39, Tabelle 48).

4.3.4.3 Mittlere Anzahl von Tumorzellen pro Cluster (g3b)

Bei den Patienten, deren Tumorzellen Galektin-3 in allen Intensitäten zu binden in der Lage waren, hatte die Gruppe oberhalb des Medianwerts von 38 Zellen pro Clus-

ter eine mit 52,2 Monaten signifikant höhere mediane Überlebenszeit als die Gruppe mit weniger als 38 Zellen. Hier lag die mediane Überlebenszeit mit 25,9 Monaten deutlich darunter ($p = 0,0501$; Diagramm 44). Bei den NSCLC fanden sich hier mediane Überlebenszeiten von 32,8 und 54,5 Monaten (n. s.; Tabelle 48).

4.3.4.4 Anzahl nicht gefärbter Tumorzellen pro Cluster (g3ak)

Befanden sich durchschnittlich weniger als sechs Tumorzellen in einem Cluster von Tumorzellen mit negativer Nachweisreaktion innerhalb der Gruppe Galektin-3 exprimierender Bronchialkarzinome, so betrug die mediane Überlebenszeit der entsprechenden Patienten 52,2 Monate. Bei mehr als sechs dieser Zellen pro Cluster, verringerte sich die mediane Überlebenszeit signifikant auf 35,0 Monate ($p = 0,0356$; Diagramm 46). Betrachtet man die NSCLC dieser Gruppe gesondert, so betrug die mediane Überlebenszeit der Patienten mit weniger als sechs Tumorzellen pro Cluster 56,7 Monate gegenüber der anderen Gruppe, bei der sie sich signifikant auf 36,0 Monate verringerte ($p = 0,0253$; Diagramm 45, Tabelle 48).

4.3.4.5 Mittlerer Abstand benachbarter Tumorzellen (cg16)

Der mittlere Abstand benachbarter Tumorzellen bei den CG-16 bindenden Bronchialkarzinomen war hinsichtlich der Prognose der Patienten mit $p = 0,0337$ signifikant. Die Gruppe, bei welcher der Abstand mehr als $12,0 \mu\text{m}$ zählte, hatte mit 32,7 Monaten eine signifikant geringere mediane Überlebenszeit als die andere Gruppe. Hier betrug die mediane Überlebenszeit 44,0 Monate (Diagramm 41). Bei den NSCLC lag die mediane Überlebenszeit unterhalb des Medianwerts von $12,0 \mu\text{m}$ bei 35,0 Monaten ($p = 0,0364$; Diagramm 40, Tabelle 48).

4.3.4.6 Mittlerer Abstand von Tumorzelle zu Lymphozyt (cg16)

Innerhalb der CG-16 bindenden Gruppe der in dieser Studie untersuchten Bronchialkarzinome waren die Unterschiede der medianen Überlebenszeit hinsichtlich des Abstands der Tumorzellen ohne Nachweisreaktion zum nächstgelegenen Lymphozyten nicht signifikant. Betrachtet man hier die Gruppe NSCLC, so lag die mediane Überlebenszeit unterhalb des medianen Abstands von $7,18 \mu\text{m}$ bei 42,0 Monaten gegenüber 37,0 Monaten bei den Patienten, bei denen der mittlere Abstand von Tumorzelle zu Lymphozyt mehr als $7,18 \mu\text{m}$ betrug ($p = 0,0726$; Diagramm 42). Unter Berücksichtigung der NSCLC und der SCLC ergab sich oberhalb des Medianwerts

von 7,18 μm eine mediane Überlebenszeit von 35,0 Monaten. Unterhalb dieser Distanz betrug sie 42,0 Monate ($p = 0,0530$; Diagramm 43).

4.3.4.7 Mittlerer Radius der Cluster intensiv gefärbter Tumorzellen (hmk)

War bei den NSCLC der Radius der Cluster der intensiv gefärbten Tumorzellen innerhalb der Gruppe der Tumoren, welche Hyaluronsäure mit Kalzium banden, kleiner als 46,0 μm , so betrug die mediane Überlebenszeit der Patienten 44,0 Monate. Lag er darüber, hatten die Patienten eine mediane Überlebenszeit von 85,7 Monaten ($p = 0,0244$; Diagramm 50). Die NSCLC und die SCLC gemeinsam betrachtet, zeigten ebenfalls ein signifikantes Ergebnis. Unterhalb des medianen Clusterradius von 46,0 μm lag die mediane Überlebenszeit bei 44,0 und darüber bei 73,0 Monaten ($p = 0,0339$; Diagramm 51).

4.3.4.8 Quotient aus mittlerer Tumorzellzahl und mittlerem Radius der Tumorzellcluster (hbl)

Der Quotient aus der mittleren Anzahl von Tumorzellen pro Cluster und dem mittleren Clusterradius bei Tumoren, welche heparinbindendes Lektin in allen Intensitätsgraden exprimierten, zeigte, bei den NSCLC und den SCLC gemeinsam betrachtet, ein signifikantes Ergebnis. Die mediane Überlebenszeit betrug bei der Gruppe oberhalb des medianen Quotienten von 0,9216 49,0 Monate und darunter 40,0 Monate ($p = 0,0484$; Diagramm 53).

4.3.4.9 Entropie (g3ak)

Der mediane Entropiewert von 130,0 bei den Galektin-3 exprimierenden Tumorzellpräparaten zeigte sowohl bei der Betrachtung aller Tumorzelltypen als auch bei der Aufspaltung nach NSCLC und SCLC hinsichtlich der Überlebenszeit signifikante Ergebnisse. Betrachtet man alle Tumorzelltypen zusammen, so lag die mediane Überlebenszeit bei einem Entropiewert $< 130,0$ bei 54,5 Monaten und bei einem Entropiewert $> 130,0$ bei 33,0 Monaten ($p = 0,0141$; Diagramm 56). Bei den NSCLC zählte die mediane Überlebenszeit bei einem Entropiewert $< 130,0$ 55,0 Monate und bei einem Entropiewert $> 130,0$ 35,3 Monate ($p = 0,0205$; Diagramm 54). Die mediane Überlebenszeit der SCLC ist bei einem Entropiewert $< 130,0$ mit 23,0 Monaten und

bei einem Entropiewert $> 130,0$ mit 11,1 Monaten errechnet worden ($p = 0,0206$; Diagramm 55).

4.3.4.10 Weitere zytophotometrische Messdaten

Alle anderen zytophotometrisch erfassten Parameter zeigten hinsichtlich der Überlebensrate der Patienten keine Signifikanzen. Wo es statistisch sinnvoll erschien, wurden auch drei bis vier Gruppen miteinander verglichen.

4.4 Multivariate Analyse

Die multivariate Analyse möglicher Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit von Patienten mit einem primären Bronchialkarzinom wurde mithilfe der *Cox proportional-hazards regression* durchgeführt. Das Selektionsverfahren wurde schrittweise angewendet. Das System lief im Aufbauverfahren. Für die im finalen Modell enthaltenen Variablen wird in Tabelle 49 das geschätzte *hazard ratio* angegeben.

Tabelle 49: Ergebnisse der multivariaten Analyse von Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit

| Prädiktor | <i>hazard ratio</i> | p |
|--|---------------------|------------|
| Diagnose*: Adenokarzinom | 0,51 | 0,0152 |
| Plattenepithelkarzinom | 0,34 | 0,0001 |
| großzelliges Bronchialkarzinom | 0,60 | 0,0892 |
| keine Lymphknotenmetastasierung (pN0) | 0,47 | $< 0,0001$ |
| Geschlecht männlich | 1,80 | 0,0004 |
| Galektin-3-Expression (negativ) | 0,78 | 0,0928 |
| Galektin-3-Bindung (negativ) | 0,76 | 0,0226 |
| Hyaluronsäure-Bindung mit Kalzium (negativ) | 1,41 | 0,0279 |
| Tumorzelldichte von 0 μm bis 20 μm Abstand zum nächsten Gefäß (zunehmend) | 1,04 | 0,0104 |
| Tumorzelldichte von 20 μm bis 40 μm Abstand zum nächsten Gefäß (abnehmend) | 0,95 | 0,0369 |

*Als Basisgruppe fungieren die kleinzelligen Bronchialkarzinome.

Das finale Modell beinhaltete acht Faktoren, welche jeweils einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit haben ($p\text{-Wert} < 0,05$).

Im Vergleich zu den kleinzelligen Bronchialkarzinomen war das Sterberisiko bei den Adenokarzinomen mit 0,51 ($p = 0,0152$) und bei den Plattenepithelkarzinomen mit

0,34 ($p = 0,0001$) deutlich erniedrigt. Bei den großzelligen Bronchialkarzinomen war der *hazard* mit 0,6, verglichen mit den Adenokarzinomen und den Plattenepithelkarzinomen, gegenüber den kleinzelligen Bronchialkarzinomen deutlich erhöht. Hier zeigte sich mit $p < 0,09$ lediglich ein statistisches Trendverhalten.

Eine signifikant günstigere Prognose mit einem Risiko von 0,47 fand sich bei den Patienten der pN0-Gruppe, bei denen im Vergleich zu den pN+-Stadien zum Zeitpunkt der Operation (Diagnosestellung) noch keine Tumorzellen in die Lymphknoten metastasiert waren ($p < 0,001$). Für Männer war der *hazard* gegenüber den Frauen um den Faktor 1,8 signifikant erhöht ($p = 0,0004$).

Fehlte den Tumorzellen die Eigenschaft Galektin-3 zu binden, so war für die betreffenden Patienten die Prognose mit einem *hazard* von 0,76 signifikant günstiger ($p = 0,0226$). War in den Zellen kein Galektin-3 durch einen entsprechenden Antikörper nachzuweisen, so erniedrigte sich der *hazard* ebenfalls auf 0,78. Hier lag jedoch mit $p = 0,0928$ nur ein statistisches Trendverhalten vor. Die Eigenschaft der Tumorzellen unter Beteiligung von Kalzium keine Hyaluronsäure binden zu können, stellte sich mit einem *hazard* von 1,41 als ein prognostisch signifikant ungünstiges Merkmal dar ($p = 0,0279$). Kam es im Bereich von 0–20 μm Entfernung zu einem nächstangrenzenden intratumoralen Blutgefäß zu einem Anstieg der Tumorzellzahl, so erwies sich dies für die Patienten als ungünstig. Das Sterberisiko stieg in diesem Fall signifikant auf 1,04 ($p = 0,0104$). Verringerte sich die Tumorzellzahl im Bereich von 20 bis 40 μm Entfernung zu einem nächstangrenzenden Blutgefäß, so war dies ein prognostisch günstiges Merkmal. Hierbei fiel der *hazard* signifikant auf 0,95 ($p = 0,0369$).

5 Diskussion

Wissenschaftliche Untersuchungen werden durch die Auswahl des zu untersuchenden Materials und die Art der Erhebung wesentlich beeinflusst. In dieser Studie wurden die Daten von insgesamt 494 Patienten mit einem operativ bei R0-Situation entfernten primärem Bronchialkarzinom retrospektiv ausgewertet. Vorteilhaft ist die einheitliche Definition der Parameter und die zu Beginn der Studie festgelegte Dokumentation. Für eine aussagekräftige statistische Bewertung konnten zumeist ausreichend hohe Fallzahlen erreicht werden. Aus der Vielzahl der messbaren, erhebbaren und berechenbaren Größen soll das Ziel dieser Untersuchung sein, mögliche prognoserelevante Faktoren abzuleiten, welche sich in Zukunft mit ausreichender Sicherheit als prädiktive Parameter hinsichtlich der Tumorcharakteristik auszeichnen könnten.

5.1 Klinische Patientendaten

5.1.1 Geschlecht und Alter

Von den 494 Patienten des Gesamtkollektivs waren 80,6% Männer und 19,4% Frauen, in etwa einem Verhältnis 4 zu 1 entsprechend. Getrennt nach dem Geschlecht lag das durchschnittliche Erkrankungsalter (Zeitabschnitt von der Geburt bis zum Zeitpunkt der Operation) der Männer bei 58,8 Jahren und das der Frauen bei 58,1 Jahren. Aufgetrennt nach den Landeskohorten erkrankten die Männer in Ungarn mit 57,1 Jahren um mehr als 3 Jahre früher als die deutsche Population mit 60,5 Jahren. Die Frauen beider Fraktionen waren mit durchschnittlich 58,1 bzw. 57,1 Jahren nahezu gleich alt. Rotzer et al. (1994) fanden in einer Studie unter 112 an einem Bronchialkarzinom operierten Patienten 86,6% Männer und 13,4% Frauen. Hier betrug das Durchschnittsalter der Männer 62,7 Jahre und das der Frauen 57,1 Jahre ²¹⁷. Barthlen et al. (1993) untersuchten in einem Gesamtkollektiv von 1.325 Patienten mit einem operativ versorgten Bronchialkarzinom 81,6% Männer und 18,4% Frauen. Hier lag das Durchschnittsalter für beide Geschlechter bei 61 Jahren ¹³. Aus verschiedenen Quellen resümierte Remmele (1997) ein Verhältnis von 4 bis 6 zu 1 zugunsten der Männer als typisch für ein an einem Bronchialkarzinom erkranktes Patientenkollektiv. Auch er bestätigt den Häufigkeitsgipfel im sechsten Lebensjahrzehnt. Hier waren 60% der Erkrankten über 60 Jahre alt, lediglich 5% der Patienten waren unter 40 Jahre alt. Geringfügig schwanken diese Angaben abhängig

vom Tumorzelltyp²¹⁰. Insofern entspricht die vorliegende Untersuchung hinsichtlich ihrer Geschlechts- und Altersverteilung den in vergleichbaren Studien erfassten Sachverhalten. Mittlerweile lässt sich teilweise schon ein Geschlechtsverhältnis von 5 bis 3 zu 1¹⁰⁴ feststellen. Vor einigen Jahren lag es noch bei etwa 7 zu 1²²⁴. Hier zeigt sich deutlich, dass sich die Rauchgewohnheiten der Frauen in den letzten Jahren zunehmend denen der Männer angepasst haben. Somit wird auch aus diesem Grunde mit einem weiteren Anstieg des Anteils der Frauen, welche an einem Bronchialkarzinom erkranken, zu rechnen sein^{74,83,184,260}. Anhand der Ätiologie des Bronchialkarzinoms lässt sich erklären, weshalb der Häufigkeitsgipfel dieser Erkrankung statistisch im sechsten Lebensjahrzehnt liegt^{224,231,277}. Vor allem wird das Bronchialkarzinom durch exogene Noxen, wie z. B. durch diejenigen des Zigarettenrauchs, ausgelöst^{33,100,216,287}. Das Erkrankungsrisiko für diese Art der Tumorentstehung steigt mit zunehmender Dauer der Exposition und Intensität der Einwirkung toxisch wirkender Substanzen^{48,104,224}. Asbestfasern und Tabakrauch benötigen eine gewisse Latenzzeit, um eine Tumorerkrankung im Körper induzieren zu können^{75,80,91,94,224,264}. Müller und Fisseler-Eckhoff (1998) nannten eine Inkubationszeit von 20–30 Jahren¹⁷⁴. Zumeist verfügt der jugendliche Körper über stärkere Abwehrkräfte, welche einen gewissen Schutz vor der Transformation des Bronchialepithels in maligne Zellen bedeuten können²⁷⁷.

5.1.2 Tumorzelltyp

Das am häufigsten operativ entfernte Karzinom war in dieser Studie bei 494 Patienten das Plattenepithelkarzinom mit einem Anteil von 45,5%, gefolgt vom Adenokarzinom mit 37,7%. Das großzellige Bronchialkarzinom hatte einen Anteil von 12,8% und das kleinzellige Bronchialkarzinom einen Anteil von 4,0%. Vergleichbare Studien zeigen ein ähnliches Verteilungsmuster mit Abweichungen aufgrund unterschiedlicher Art der Datenerhebung und Patientenauswahl. Remmele (1997) beschrieb ein typisches Operationsgut mit einem Anteil von 45% Plattenepithelkarzinomen, 40% Adenokarzinomen, 10% kleinzelligen und 5% großzelligen Bronchialkarzinomen²¹⁰. Karjalainen et al. (1994) fanden im Operationsgut von 135 Patienten 49,6% Plattenepithelkarzinome, 36,6% Adenokarzinome, 6,7% kleinzellige und ebenso viele großzellige Bronchialkarzinome¹⁰⁴.

In einer retrospektiven Studie von Sridhar et al. (1991) in den USA an 1.336 an einem Bronchialkarzinom erkrankten Patienten fanden sich 32% Plattenepithelkarzinome, 26% Adenokarzinome, 19% kleinzellige und 12% großzellige Bronchialkarzinome und 11% sonstige Tumoren²³⁹. In einer prospektiven Studie von Barthlen et al. (1992) fanden sich in einem Kollektiv von 1.325 Patienten mit Lungentumoren, von denen 680 operiert wurden, 45,7% Plattenepithelkarzinome, 21,7% Adenokarzinome, 16,5% kleinzellige und 5,6% großzellige Bronchialkarzinome sowie 10,5% sonstige Tumoren¹³.

In den letzten zwei Jahrzehnten hat im Vergleich zu den Adenokarzinomen der Anteil der Plattenepithelkarzinome abgenommen. Inzwischen findet man ein ausgewogenes Verhältnis beider Tumortypen, dabei ist die steigende Inzidenz des Adenokarzinoms geschlechtsabhängig. Bei den Frauen steigt der Anteil stärker an als bei den Männern. Unter anderem erklärt man diese Entwicklung damit, dass die Adenokarzinome durch die mittlerweile verfeinerten histologischen Techniken besser differenziert werden können^{11,224,260,277,287}.

Die anteilige Zahl der kleinzelligen Bronchialkarzinome schwankt wegen des jeweils betrachteten Patientenkollektivs sehr. Größtenteils ist bei dieser Erkrankung die Chemotherapie zu favorisieren. Daher finden sich in einem typischen Operationsgut, wie auch in dieser Studie, nur relativ wenige SCLC²⁶⁰.

Es zeigte sich im Gesamtkollektiv dieser Studie, getrennt nach Männern und Frauen, ein deutlicher Unterschied in der Verteilung der Tumortypen. Hier überwog bei den Frauen das Adenokarzinom mit 63,5%, bei den Männern indessen das Plattenepithelkarzinom mit 52,0% der Fälle. In vergleichbaren Studien findet man ebenfalls diese Gewichtung mit Betonung des Adenokarzinoms bei den Frauen. Man erklärt sich diesen Zusammenhang unter anderem mit der Abhängigkeit des Plattenepithelkarzinoms vom Rauchverhalten und der Einwirkung anderer Noxen. Dementsprechend findet sich das Plattenepithelkarzinom bei den Männern häufiger. Hingegen besteht für das Adenokarzinom eine geringere Korrelation mit dem Tabakkonsum. Darüber hinaus stehen anscheinend Bronchialkarzinome der Männer und Frauen unter verschiedenen, bisher noch nicht näher definierten biologischen Einflüssen^{13,83,148,158,210,287}.

5.1.3 Tumorlokalisation

In dieser Studie war die rechte Lunge mit 55,3% häufiger befallen als die linke Lunge (44,7% der Fälle). Die Einführung des Korrekturfaktors 1,25 für die linke Lunge kann die physiologischen Größenunterschiede beider Lungen statistisch ausgleichen ¹⁰⁸. Unter Verwendung dieses Korrekturfaktors zeigten die beiden Lungenseiten ein ausgeglichenes Verhältnis von 49,7% für die rechte Seite und 50,3% für die linke Seite. Betrachtet man nun die Geschlechtsverteilung unter Verwendung des Korrekturfaktors, so fand sich bei den Männern ebenfalls ein nahezu ausgeglichenes Verhältnis von 51,0% für die linke und 49,0% für die rechte Lunge. Bei den Frauen überwog die rechte Seite leicht mit 52,8% zu 47,2%. Die Auftrennung nach den vier Tumorzelltypen zeigte in dieser Studie die großzelligen Bronchialkarzinome zu 56,5% und die Adenokarzinome zu 55,3% in der rechten Lunge. In der linken Lunge überwogen die kleinzelligen Bronchialkarzinome zu 65,2% und die Plattenepithelkarzinome zu 55,3%. Im Gesamtkollektiv waren die Oberlappen zu jeweils 26,3% rechts und 24,7% links befallen, was als ausgeglichenes Verhältnis zu werten ist. Darauf folgten die ganze rechte Lunge mit 9,3% und die ganze linke Lunge mit 7,3%. Ungeachtet der Seitenzugehörigkeit waren als bevorzugte Lungensegmente die Oberlappen bei den Frauen mit 57,3% deutlich häufiger befallen als bei den Männern mit 50,8%. Diese Ergebnisse entsprechen denen der Literatur. Auch Remmele (1997) beschrieb die nach Obduktionsauswertungen gefundene Bevorzugung der rechten Lunge mit 54% gegenüber 46%, was den Ergebnissen dieser Studie mit 55,3% zu 44,7% sehr nahe kommt. Auch die Oberlappen (rechts 26% und links 30%) ²¹⁰ sind demnach sehr häufig befallen, was in dieser Studie bestätigt wurde. Ähnliche Ergebnisse finden sich auch bei anderen Autoren ^{212,260}.

Der statistisch bevorzugte Befall der rechten Lunge und der Oberlappen kann unter anderem auf unterschiedliche Ventilationsvolumina und den dadurch längeren Kontakt des Lungengewebes mit (Ko-)Karzinogenen zurückgeführt werden ^{174,212}.

5.1.4 Tumor und Resektatvolumen

In dieser Studie wurden aufgrund der unregelmäßigen Wachstumsformen von Tumoren die Rauminhalte entsprechend einer modifizierten Formel für Kugelvolumina berechnet. Kayser et al. (1987) beschrieben eine mögliche signifikante Überschätzung der Tumorumfänge, wenn diese allein anhand des maximalen Tumordurchmessers berechnet würden ¹³⁵.

Das mittlere Tumorumfang der Adenokarzinome in dieser Studie lag bei ungefähr 55,3 cm³ und das der Plattenepithelkarzinome bei 56,0 cm³. Die großzelligen Bronchialkarzinome hatten ein mittleres Volumen von 72,5 cm³ und die kleinzelligen Bronchialkarzinome eines von 38,5 cm³.

Vermutlich waren die teilweise sehr kleinen, peripher gelegenen SCLC nur daher im Operationsgut zu finden, weil sie sich aufgrund ihrer geringen Größe einer Diagnosesicherung durch Biopsie entzogen. Auch fielen die zum OP-Zeitpunkt bereits relativ großen Tumorumfänge der großzelligen Bronchialkarzinome auf. Man erklärt dies durch die erst relativ spät im Krankheitsverlauf auftretende Symptomatik ²⁶⁰.

Die Adenokarzinome und die Plattenepithelkarzinome zeigten eine recht homogene Gruppe, bei der verschiedene Tumorumfänge möglicherweise durch eine unterschiedliche Wachstumsgeschwindigkeit bedingt sein können. Die kleinzelligen Bronchialkarzinome verdoppeln ihre Größe in ungefähr 30–60 Tagen und müssten demnach in kurzer Zeit die größten Volumina erreichen ⁸¹. Großzellige Bronchialkarzinome verdoppeln ihr Volumen in ungefähr 80 Tagen und erreichen so ebenfalls eine beträchtliche Größe, in dieser Studie ungefähr 72,5 cm³ ⁸¹.

Die Adenokarzinome wiesen, verglichen mit den Plattenepithelkarzinomen, in der vorliegenden Untersuchung ein geringfügig kleineres mittleres Tumorumfang auf. Bei den Adenokarzinomen beträgt die mittlere Tumorverdoppelungszeit ungefähr 190 Tage, bei den Plattenepithelkarzinomen etwa 100 Tage ⁸¹. Dies ist ein Hinweis dafür, dass die Adenokarzinome erst relativ spät diagnostiziert werden, wenn sie schon beträchtlich an Größe zugenommen haben, da sie meist peripher gelegen sind und somit erst später Symptome zeigen. Die an anderer Stelle beschriebenen höheren pN-Stadien sprechen ebenso für eine relativ späte Diagnostik. Da die Größenangaben in anderen Studien meist nicht separat als eigenständiger Parameter erfasst werden, sondern in die pT-Stadieneinteilung mit einfließen, gibt es kaum ver-

gleichbare Literatur. Weil es sich in dieser Studie um ein Patientenkollektiv mit ausschließlich vollständig (R0) resezierten Tumoren handelt, fanden sich hier teilweise sehr große Resektatvolumina. Für NSCLC ist die Operation die Therapie der Wahl. Das Ausmaß der Operation wird einerseits durch den Sitz und die Größe des Tumors bestimmt, andererseits ist der Therapieansatz auch vom Gesundheitszustand und dem Alter des Patienten abhängig. Auch bei einem relativ kleinen Tumor sollte ein möglichst großes Resektat entfernt werden, da die Keil- und Segmentresektionen nicht den onkologisch-operativen Radikalitätsansprüchen genügen³³. Je größer das Resektat, umso größer ist die Belastung für den Patienten, aber auch die Wahrscheinlichkeit für ein lokales Rezidiv geringer. Daher schwanken die Resektatvolumina in dieser Studie zwischen 15 und 2680 cm³.

5.2 pT- und pN-Stadien

5.2.1 pT-Stadien

In 60,9% von 494 untersuchten Fällen wurde ein pT2-Stadium diagnostiziert, nächsthäufig folgte das pT3-Stadium mit 21,5%, dann das pT1-Stadium mit 15,4% und das pT4-Stadium mit 2,2% des Gesamtkollektivs.

Der Vergleich der beiden Landeskohorten zeigte eine nahezu deckungsgleiche Verteilung auf die einzelnen Stadien. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch einige Studien der letzten Jahre, die pT-Stadien als unabhängige Werte verglichen und ebenso das pT2-Stadium als überwiegend erkannten^{112,113,135}. Remmele (1997) berichtete, dass etwa 50% der operierten Tumoren dem pT2-Stadium entsprechen²¹⁰. Bülzebruck et al. (1991) fanden bei einer Studie von 1086 Bronchialkarzinompatienten folgende Verteilung auf die einzelnen pT-Stadien: Es entfielen 60,6% auf das pT2-Stadium, 13,7% auf das pT1-Stadium, 13,0% auf das pT3-Stadium und 12,7% auf das pT4-Stadium³⁷. Die Häufigkeit des pT2-Stadiums der deutschen Patienten lag jedoch mit 62,4% zu 59,5%, verglichen mit dem der ungarischen Patienten etwas höher. Die pT1-Stadien und die pT3-Stadien kamen, in beiden Kollektiven gemeinsam betrachtet, zu 15,4% und 21,5% vergleichsweise häufiger vor. Das pT1-Stadium wurde jedoch bei den deutschen Patienten mit 16,1% häufiger als bei den ungarischen (14,7%) diagnostiziert. Mit 4,0% fand sich das pT4-Stadium bei den untersuchten ungarischen Patienten zehnmal häufiger als bei der deutschen Vergleichsgruppe. In diesem Kontext sollten evtl. einerseits differierende sozialmedizinische

Aspekte und andererseits möglicherweise unterschiedliche Verfahren der Früherkennung zum Zeitpunkt der Untersuchung bedacht werden. Darüber hinaus ist festzustellen, dass nur Patienten mit frühen pTNM-Stadien Eingang in diese Studie fanden. Somit fand eine Vorselektion des Patientenguts statt.

5.2.2 pN-Stadien

Vergleicht man die vier Tumorzelltypen innerhalb dieser Studie, so gab es in Bezug auf das Lymphknoten-Metastasierungsverhalten zum OP-Zeitpunkt signifikante Unterschiede. Während die Plattenepithelkarzinome zu 51,6% in die Lymphknoten metastasiert waren, kam dies bei den anderen Tumortypen in jeweils rund 40% der Fälle vor. In einer Studie von Bülzebruck et al. (1991) über 1086 Bronchialkarzinompatienten zeigte sich mit 62% ein deutlich höherer Anteil der Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung schon eine Metastasierung in die Lymphknoten vorlag³⁷. Die Plattenepithelkarzinome zeigten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine lokale Manifestation (pN0 = 48,4%) und unter Einbeziehung hilärer Lymphknoten das pN1-Stadium mit 33,8%. Häufiger bestand schon zu diesem Zeitpunkt bei den Adenokarzinomen, den großzelligen und den kleinzelligen Bronchialkarzinomen eine je nach Typ lymphogene und/oder hämatogene Metastasierung^{210,212,260}. Mit zusammen 82,2% waren in der vorliegenden Studie die Plattenepithelkarzinome zum Operationszeitpunkt den frühen Stadien pN0 und pN1 zuzuordnen. Im pN2-Stadium befanden sich 17,4% und im pN3-Stadium 0,4%, was einer kontinuierlichen Abnahme entspricht.

Im Vergleich dazu zeigten die drei anderen Karzinomtypen zu diesem relativ früheren Zeitpunkt der Diagnosestellung ein Überwiegen der pN0-Stadien mit ca. 60%. Gleichzeitig bestand auch eine ausgeprägtere Tendenz weiter zu metastasieren, was in einer Gewichtung im pN2-Stadium deutlich wurde. Diese lässt sich auf die häufig sehr früh (oft ohne nennenswerte Lymphknotenvergrößerung) einsetzende lymphogene Metastasierung zurückführen. In Relation zu den anderen Zelltypen zeigten die Adenokarzinome mit 2,7% im pN3-Stadium den größten Anteil dieser Gruppe, was diese Annahme bestätigen würde²¹². Die kleinzelligen und großzelligen Bronchialkarzinome wiesen eine nahezu identische Verteilung des Metastasierungsverhaltens auf. Es gab somit eine relativ geringere Metastasierungsrate der Plattenepithelkarzinome gegenüber den anderen Zelltypen in höheren N-Stadien. Haenselt und Wilde

(1987) beschrieben diese als spät und zurückhaltend metastasierend. Trotz ihrer hohen Mitoserate metastasieren sie vergleichsweise weniger schnell und haben ein geringeres Malignitätspotenzial⁸¹. Dem steht die Auffassung von Riede und Costabel (2003) insofern gegenüber, als dass sie ein früh beginnendes zentripetales peribronchiales Wachstum mit anschließender früher Metastasierung in die regionalen Hiluslymphknoten beschrieben²¹². Diese ist primär durch das infiltrative Wachstum bestimmt. Aufgrund ihrer häufig zentralen Lage und ihres oft bronchoobstruktiven Wachstums treten sie symptomatisch relativ frühzeitig in Erscheinung. Dies würde nun wiederum die gegenüber den anderen Bronchialkarzinomen vergleichsweise geringere Häufigkeit des pN2-Stadiums in der vorliegenden Untersuchung erklären²¹². Außerdem würde diese Vermutung auch dadurch gestützt, dass die zentral gelegenen Plattenepithelkarzinome einen Anteil von 42,6% pN1-Stadien aufwiesen, während die peripher gelegenen mit 64,4% vor allem pN0-Stadien zeigten. Demnach haben die zentralen Plattenepithelkarzinome mit 58,8% einen weitaus höheren Anteil an pN+-Stadien als die peripheren mit 35,6%. Sicherlich sollten aber auch die mittlerweile besseren diagnostischen Möglichkeiten bedacht werden.

Die zentralen Adenokarzinome hatten mit deutlicher Signifikanz einen Anteil von 43,5% pN1-Stadien gegenüber 34,8% pN0-Stadien. Auch dies ist ein Hinweis auf die relativ früh einsetzende (lymphogene) Metastasierung, während die peripheren Adenokarzinome mit 67,2% hauptsächlich N0-Stadien aufzeigten²¹². Somit lässt sich eindeutig sagen, dass die zentralen Adenokarzinome mit 65,2% sehr viel häufiger als die peripheren Adenokarzinome mit 32,8% N+-Stadien hatten. Wahrscheinlich ist dies darauf zurückzuführen, dass die Adenokarzinome, verglichen mit den Plattenepithelkarzinomen, eher die Tendenz haben, sich hämatogen/lymphogen auszubreiten.

Die zentralen Plattenepithelkarzinome waren zu je etwa 40% N0- und N1-Tumoren. Die peripheren Plattenepithelkarzinome hatten zu 64,4% N0-Stadien und zu 22,2% N1-Stadien. Dies lässt sich sehr wahrscheinlich auf die anfangs vergleichsweise geringere Tendenz zur Metastasierung der Plattenepithelkarzinome zurückführen. Bei diesem Zelltyp überwog die zentrale Lage bei den N+-Stadien mit 58,8%, gegenüber der peripheren Lage, die eine Lymphknoten-Metastasierungsrate von 35,6% aufwies. Daraus lässt sich schließen, dass die zentral gelegenen Adenokarzinome gegenüber den zentral gelegenen Plattenepithelkarzinomen früher zur Metastasierung neigen.

Nun zeigt sich ein gewisser Widerspruch insofern, dass die zentral gelegenen Tumorerkrankungen aufgrund der früher beginnenden Symptomatik eigentlich früher erkannt werden sollten. Andererseits ist zu bedenken, dass die zentrale Lage des Bronchialkarzinoms die frühe Ausbreitung via lymphogener Metastasierung begünstigt¹⁷⁴.

In der vorliegenden Studie hatten die Bronchialkarzinome der linken Lunge mit 53,9% einen signifikant ($p = 0,0278$) höheren Anteil an N+-Stadien als die der rechten Lunge, wo er 40,3% betrug. Remmele (1997) beschrieb die Bifurkationslymphknoten als Kreuzungsstelle für den kontralateralen Lymphabfluss (N2), welche besonders intensiv bei Tumoren des linken Lungenunterlappens einzutreten pflegt²¹⁰. Dies könnte ein wahrscheinlicher Grund für das oben beschriebene Ergebnis sein.

Vergleicht man das Metastasierungsverhalten der betroffenen Lungenanteile ungeachtet der Seitenzugehörigkeit insgesamt, so lag es in dieser Studie für alle singulär befallenen Lungenanteile zwischen 37,2 und 42,8%. War die ganze Lunge erkrankt, so erhöhte sich die Metastasierungsrate sogar auf 76,8%. Dieses Ergebnis erscheint plausibel, da mit zunehmender Ausdehnung des Tumors auch das Risiko der Metastasierung durch Tumorzellinvasion in Blut- und Lymphgefäße ansteigt²⁷⁸.

Das Metastasierungsverhalten der Galektin-1 bindenden Zellen entsprach dem des Gesamtkollektivs. Bis auf das großzellige und das kleinzellige Bronchialkarzinom verhielt sich die Verteilung bei den Galektin-3 exprimierenden Zellen ähnlich. Hier waren diese Zelltypen häufiger dem pN0-Stadium zuzuordnen.

Bei den Bronchialkarzinomen, welche die Eigenschaft hatten CG-16 zu binden, entsprach die Verteilung bei den Adenokarzinomen und den Plattenepithelkarzinomen der des gesamten Kollektivs. Hier fielen die großzelligen Bronchialkarzinome auf, bei denen das pN+-Stadium als einziges in dieser Gruppe mit 70,4% überwog. CG-16 ist beispielsweise an der Organentwicklung (Vogelniere)²⁴¹ und als Trigger von kohlenhydratabhängigen Zelloberflächenbindungen beteiligt²⁵⁴. Bei den großzelligen Bronchialkarzinomen handelt es sich nicht um eine einheitliche Tumorkategorie, sondern, wie elektronenmikroskopische Untersuchungen zeigen, finden sich entdifferenzierte Plattenepithel-, Adeno- und vereinzelt auch neuroendokrine Karzinome²¹². Daher sollte das oben genannte Ergebnis Anlass zu weiteren Untersuchungen geben.

5.3 Immun- und lektinhistochemische Untersuchungen in Abhängigkeit der Zelltypen von den jeweiligen pTN-Stadien

Die Bedeutung der vorliegenden Studie liegt im Besonderen darin, die gefundenen zelltypspezifischen immun- und lektinhistochemischen Eigenschaften der Galektine in Beziehung zu prognostischen Einschätzungen bringen zu können. In dieser Studie zeigten die Plattenepithelkarzinome ihre maximale Galektin-1-Bindekapazität in den frühen pT-Stadien. Bei steigenden pT-Stadien verringerte sich die Häufigkeit der Ausprägung dieses Merkmals. Die Adenokarzinome hingegen erreichten ihr maximales Galektin-1-Bindungsvermögen bei geringfügigem Anstieg im Stadium pT3. Bei allen untersuchten Zelltypen in der vorliegenden Untersuchung war das Galektin-1-Bindungsvermögen in den pN+-Stadien gegenüber den pN0-Stadien signifikant erhöht ($p = 0,0019$). Fritz et al. (1999) fanden hingegen in ihrer Studie eine bessere Prognose bei Patienten, deren Bronchialkarzinome die Fähigkeit besaßen, Galektin-1 zu binden⁶¹. Andere Autoren berichteten von einer schlechteren Prognose bei Patienten, deren Bronchialkarzinome Galektin-1 banden. So fanden André et al. (1999) bei Mammakarzinomen eine hochsignifikant positive Korrelation von Tumorstadium und Tumorgroße sowie der Fähigkeit Galektin-1 zu binden, aber keine statistisch signifikante Beziehung betreffend des Vorhandenseins von Galektinen und dem Nodalstatus⁶. Gabius et al. (2002) zeigten beispielsweise beim kleinzelligen Bronchialkarzinom eine Übereinstimmung des zytoplasmatischen Auftretens von Galektin-1 und der Galektin-1-Bindungsfähigkeit mit der proliferativen Aktivität dieses Zelltyps⁷⁰. Die vorliegende Studie zeigt eine häufigere Galektin-1-Expression in den pN+-Stadien bei den Adenokarzinomen, den großzelligen und den kleinzelligen Bronchialkarzinomen, hier allerdings nicht auf statistisch signifikantem Niveau (Tabelle 30). An Adenokarzinomzellen der murinen Lunge (LP07) und an humanen Adenokarzinomzellen der Brust (MCF-7) konnten Daroqui et al. (2007) eine erhöhte Galektin-1-Expression durch TGF- β 1 über einen Smad-abhängigen Signalweg zeigen⁴⁷. Die in dieser Studie gefundenen Daten könnten somit auch im Hinblick auf den Zelltyp für die Entwicklung neuer prognoserelevanter Marker von Bedeutung sein und Anlass zu weitergehenden Untersuchungen geben.

Die Fähigkeit, Galektin-3 zu binden, nahm bei den Adenokarzinomen und bei den großzelligen Bronchialkarzinomen über die Stadien pT1–pT3 deutlich ab, während die Plattenepithelkarzinome zu je 40% Galektin-3 in den pT1- und in den pT3-Sta-

dien gleich häufig zu binden in der Lage waren. Auch die Eigenschaft Galektin-3 zu exprimieren war bei den untersuchten Zelltypen in frühen pT- und pN-Stadien, vergleichsweise stärker ausgeprägt als in späteren Stadien. Galektin-3 ist an mehreren Punkten der Tumorprogression beteiligt. Es unterstützt die Angiogenese im Tumorgewebe¹⁷⁹ und blockiert die wachstumsinhibitorischen Eigenschaften von Galektin-1 und Galektin-7¹⁴⁰. Bekannt ist die antiapoptotische Eigenschaft von Galektin-3^{150,177,190,230}. Zum Beispiel inhibieren erhöhte Galektin-3-Spiegel die Stickstoffmonoxid induzierte Apoptose in Mammatumorzellen (BT-549)¹⁵⁰ oder in humanen Blasenkarzinomzellen (J82) die TRAIL-induzierte Apoptose¹⁹⁰. Hier könnte möglicherweise ein Einfluss auf das Tumorwachstum in den Frühphasen vorliegen. Die in dieser Studie gefundene erhöhte Galektin-3-Expression und die erhöhte Galektin-3-Bindekapazität der Adenokarzinome und der großzelligen Bronchialkarzinome in den frühen Stadien könnten ein Hinweis dafür sein. Man könnte sich nun die Frage stellen, ob und wodurch es bei diesen Zelltypen während der späteren Phasen der Tumorprogression zu einer gesteuerten Reduktion der Galektin-3-Expression und Galektin-3-Bindungsfähigkeit kommen könnte. Auch Mathieu et al. (2005) fanden Unterschiede in der Galektin-3-Expression zwischen Adenokarzinomen und Plattenepithelkarzinomen¹⁵⁹. Der Grund für diese bei den Plattenepithelkarzinomen über sämtliche Stadien nahezu gleich häufig auftretenden Merkmale könnte in der (überwiegend) epidermalen Struktur des genannten Zelltyps begründet sein. Pilette et al. (2007) zeigten in ihrer Studie eine Korrelation von Galektin-3-Expression und epithelialer Proliferation¹⁹⁷. Auch Brustmann (2006) fand bei invasiven keratinisierenden Plattenepithelkarzinomen der Vulva in 59% der Fälle ausschließlich mäßig bis starke Färbemuster zytoplasmatischer Galektin-3-Expression. In diesem Zusammenhang sprach er von einem möglichen zusätzlichen Kriterium zur Diagnose der Invasivität des Plattenepithelkarzinoms der Vulva. Seine Studie zeigte insgesamt qualitative und quantitative Veränderungen, nämlich zytoplasmatische, nukleäre und membranständige Reaktionen negativer, geringgradiger und gelegentlich auch mäßiger Intensität. Diese unterschiedlichen Ausprägungen der Galektin-3-Expression fand er bei normalem Epithel, bei Vulvakondylomen und bei hochgradigen intraepithelialen Neoplasien der Vulva. Die Galektin-3-Expression stand hier weder mit dem Stadium (wie auch in der vorliegenden Studie bei den Plattenepithelkarzinomen gezeigt), dem Grad noch mit der Rezidivhäufigkeit in Beziehung. Somit könnte die Galektin-3-

Expression eher für die Adenokarzinome und die großzelligen Bronchialkarzinome als für die Plattenepithelkarzinome prognostisch von Bedeutung sein. Mathieu et al. (2005) fanden lediglich in der nukleären Galektin-3-Expression bei Adenokarzinomen und Plattenepithelkarzinomen der Lunge einen signifikant prognostischen Prädiktor¹⁵⁹. In Verbindung nukleärer Expression von Galektin-3 mit TTF-1 (*thyroid transcription factor-1*), welcher physiologischerweise in Typ II-Pneumozyten und bronchiolären Zellen vorkommt, zeigten Puglisi et al. (2004) einen unabhängigen prognostischen Faktor. Hierbei greift Galektin-3 möglicherweise über die Verstärkung des transkriptionalen Effektes von TTF-1 in die Tumorprogression ein²⁰⁷. Diese unterschiedliche Galektin-3-Bindungsfähigkeit und Galektin-3-Expression in den verschiedenen Tumortypen in den einzelnen Stadien lässt vermuten, dass Galektin-3 einen wichtigen Einfluss auf die Tumorzelladhäsion, die Apoptose und die Reaktion der Tumorzellen auf verschiedene Ansätze der chemotherapeutischen Behandlung zu haben scheint. Daher empfehlen sich auch in diesem Kontext weiterführende Untersuchungen dieses multifunktionalen Lektins.

Bei steigenden pT-Stadien zeigten die Adenokarzinome und die Plattenepithelkarzinome eine reduzierte Fähigkeit, CG-16 zu binden. Ebenso ließ sich dieses Verhalten über die Stadien pN0–pN2 beobachten. Kayser et al. (1997) fanden speziell bei Patienten in fortgeschrittenen Stadien, deren Karzinome weniger Bindungsstellen für CG-16 exprimierten, eine höhere Überlebensrate. Die multivariate Analyse in ihrer Studie stellte unter anderem die Expression von Bindungsstellen für CG-16 als ein stark prädiktives Merkmal dar¹¹². Am Beispiel der Stimulation von axonalem Wachstum zeigten Kopitz et al. (2004) einerseits die stark wachstumsfördernde und andererseits die Wachstumsrichtung beeinflussende Wirkung von immobilisiertem CG-16 bei der Neuritenregeneration¹⁴¹. Aus diesen Erkenntnissen könnten sich neue Fragestellungen hinsichtlich der Regulation des Tumorwachstums ergeben.

Die Fähigkeit, heparinbindendes Lektin zu exprimieren, fand in den frühen Stadien pT2 und pN1 ihr Maximum und war damit häufiger (beim Adenokarzinom war pN0 geringfügig häufiger als pN1) als in späten Stadien feststellbar. Die Adenokarzinome und die großzelligen Bronchialkarzinome exprimierten in den pN+-Stadien jeweils signifikant weniger heparinbindendes Lektin als in den pN0-Stadien. Auch beim Mammakarzinom fanden André et al. (1999) eine negative Korrelation der Expression von heparinbindendem Lektin zur Metastasierung in die Lymphknoten⁶.

Ludwig et al. (2006) zeigten in ihrer Studie die Fähigkeit verschiedener Formen des Heparins, die P-Selektin-Funktion *in vitro* zu inhibieren und eine entsprechend korrelierende Inhibitionsfähigkeit auf die hämatogene Metastasierung *in vivo*¹⁵⁵. Auch andere Autoren berichteten über die Blockierung der P-Selektin vermittelten Zelladhäsion des Heparins und dessen Analoga und der daraus resultierenden antimetastatischen Wirkung^{62,146,240,276}. Laubli et al. (2006) erwähnten die Bildung von Tumorzellemboli unter Beteiligung aggregierter Thrombozyten und Leukozyten. Darüber hinaus beschrieben sie die P-Selektin vermittelte frühe Tumorzell-Thrombozyten-Aggregation, welche durch Heparin blockierbar ist¹⁴⁶. Daraus ließe sich schließen, dass bei den Adenokarzinomen und bei den großzelligen Bronchialkarzinomen in den frühen Stadien die Neigung zur Metastasenbildung durch die stärkere Expression von heparinbindendem Lektin herabgesetzt sein könnte.

5.4 Bildzytrophotometrische Messungen

5.4.1 Zytophotometrische Parameter in Relation zum Lymphknotenbefall

Die zytophotometrisch gemessenen Parameter wurden sämtlich in Relation zum Lymphknoten-Metastasierungsverhalten und zum Überleben untersucht. Die Ergebnisse lassen gewisse Trends erkennen, sind insgesamt jedoch heterogen.

5.4.1.1 Relativer Flächenanteil der Tumorzellen

Ein signifikant höherer Flächenanteil der Tumorzellen fand sich bei den pN+-Stadien der CG-16 bindenden Plattenepithelkarzinome ($p = 0,0354$; Tabelle 61). Gleiches Verhalten zeigte die Fraktion mit negativer Nachweisreaktion innerhalb der Gruppe der Galektin-3 exprimierenden großzelligen Bronchialkarzinome ($p = 0,0349$). Diagramm 39 zeigt in diesem Zusammenhang eine schlechtere Prognose für die Patienten innerhalb der Gruppe der Galektin-3 exprimierenden NSCLC bei negativer Nachweisreaktion, deren relativer Flächenanteil an Tumorzellen mehr als 10% betrug ($p = 0,0491$). Bei intensiv Galektin-3 exprimierenden großzelligen Bronchialkarzinomen fand sich hingegen ein signifikant höherer relativer Flächenanteil der Tumorzellen in den pN0-Stadien ($p = 0,0058$; Tabelle 62).

5.4.1.2 Zellzahl pro Tumorzellcluster in Relation zum Lymphknotenbefall

Die intensiv Galektin-3 bindenden Adenokarzinome wiesen in den pN+-Stadien eine signifikant höhere durchschnittliche Zellzahl pro Cluster auf ($p = 0,0033$). Gleiches Verhalten zeigten die mäßig heparinbindendes Lektin exprimierenden Plattenepithelkarzinome ($p = 0,0050$) sowie diejenigen, welche heparinbindendes Lektin in allen Ausprägungsstärken exprimierten ($p = 0,0009$; Tabelle 61). Möglicherweise könnte hier ein Zusammenhang für die signifikant schlechtere Prognose der Patienten bestehen, deren Tumoren Galektin-3 exprimierten (Diagramm 45, Diagramm 46), was durch weitergehende Untersuchungen überprüft werden sollte. Demgegenüber zeigten die Tumorzellcluster der Plattenepithelkarzinome, welche unter Zugabe von Kalzium ein mäßiges Bindungsvermögen von Hyaluronsäure besaßen, in den pN+-Stadien eine vergleichsweise signifikant geringere Zellzahl ($p = 0,0402$; Tabelle 61). Auch bei den großzelligen Bronchialkarzinomen, welche über die Fähigkeit verfügten, Galektin-3 in allen Intensitätsgraden zu binden ($p = 0,0374$; Tabelle 62 – $p = 0,0501$; Diagramm 44) und dieses auch intensiv exprimierten ($p = 0,0531$; Tabelle 62), fand sich in den pN+-Stadien eine signifikant geringere Tumorzellzahl pro Cluster. Ebenso stellte sich dieses Merkmal bei den großzelligen Bronchialkarzinomen heraus, welche Hyaluronsäure unter Zugabe von Kalzium intensiv banden ($p = 0,0330$; Tabelle 62). Es zeigte sich bei Galektin-3 bindenden Tumoren, unabhängig vom Intensitätsgrad, eine Verbindung von relativ geringer Tumorzellzahl pro Cluster und geringerer Überlebenszeit.

5.4.1.3 Zellabstände in Relation zum Lymphknotenbefall

Signifikant größere Tumorzellabstände fanden sich bei den pN+-Stadien der CG-16 bindenden Adenokarzinome aller Ausprägungsstufen ($p = 0,0497$), insbesondere bei denjenigen mit intensiver Ausprägung dieses Merkmals ($p = 0,0192$). Dementsprechend zeigte sich auch eine signifikant schlechtere Prognose für die Patienten, deren Tumorzellen eine mittlere Distanz von mehr als $12,0 \mu\text{m}$ hatten ($p = 0,0364$; Diagramm 40 und $p = 0,0337$; Diagramm 41). Ebenfalls waren bei den Adenokarzinomen die durchschnittlichen Abstände von Tumorzellen zu Lymphozyten bei den pN+-Stadien innerhalb der Gruppe der CG-16 bindenden Tumorzellen mit negativer Nachweisreaktion signifikant höher ($p = 0,0123$). Betrachtet man diesbezüglich die

Überlebensraten, so zeigt sich auf dem Niveau eines statistischen Trendverhaltens ($p = 0,0726$; Diagramm 42 und $p = 0,0530$; Diagramm 43) eine günstigere Prognose für die Patienten auf, deren durchschnittlicher Abstand von Tumorzelle zu Lymphozyt weniger als $7,18 \mu\text{m}$ betrug. Auch bei der Gruppe der ohne Zugabe von Kalzium mäßig Hyaluronsäure bindenden Adenokarzinome fanden sich bei den pN+-Stadien durchschnittlich größere Abstände zwischen Tumorzellen und Lymphozyten ($p = 0,0050$). Kayser et al. (1998) beschrieben bei Lungenmetastasen des Mamma-karzinomes einen Zusammenhang von relativ kleinen minimalen Zellabständen der Tumorzellen untereinander und zu den Lymphozyten als prognostisch eher günstiges Merkmal ¹¹⁶. Ein gegensätzliches Verhalten wiesen die Galektin-1 exprimierenden Adenokarzinome auf, bei denen der Abstand von Tumorzelle zu Lymphozyt der pN+-Stadien signifikant geringer war ($p = 0,0075$; Tabelle 61). Kayser und Stute (1992) fanden in ihrer Studie eine Beziehung von sich verringerndem Tumorzellabstand und fortschreitender Lymphknotenmetastasierung. Sie sprachen in diesem Zusammenhang von einer größeren Packungsdichte, welche mit höherem Nodalstatus einhergeht ¹³². Dieses unterschiedliche Verhalten verdeutlicht die Komplexität der beschriebenen Ergebnisse.

5.4.1.4 Clusterradien in Relation zum Lymphknotenbefall

Auffällig waren die signifikant kleineren Radien der Tumorzellcluster in den pN+-Stadien. Diese Besonderheit zeigten die Adenokarzinome, welche Galektin-3 in allen Intensitätsstufen exprimierten ($p = 0,0110$) und die Fraktion mit negativer Nachweisreaktion in der Gruppe der Adenokarzinome, die Hyaluronsäure unter Zugabe von Kalzium banden ($p = 0,0340$). Für Patienten, deren Tumorzellcluster bei intensiver Ausprägung dieses Merkmals einen durchschnittlichen Radius von weniger als $46,0 \mu\text{m}$ hatten, war die Prognose signifikant ungünstiger (Diagramm 50, Diagramm 51). Hier würden sich weitere Untersuchungen, beispielsweise in Abhängigkeit vom Zelltyp, anbieten. Auch die Plattenepithelkarzinome, die mäßig Galektin-1 ($p = 0,0098$) und intensiv Galektin-3 ($p = 0,0175$) exprimierten, wiesen signifikant kleinere Radien in den pN+-Stadien auf (Tabelle 61). Die intensiv Galektin-3 bindenden großzelligen Bronchialkarzinome ($p = 0,0321$) und der Anteil der ohne Nachweisreaktion innerhalb der Gruppe der heparinbindendes Lektin exprimierenden großzelligen Bronchialkarzinome ($p = 0,0454$) hatten ebenfalls in den pN+-Stadien

signifikant kleinere Clusterradien. Ferner fand sich dieses Verhalten bei den intensiv Galektin-3 bindenden kleinzelligen Bronchialkarzinomen ($p = 0,0490$) sowie in der Gruppe der Galektin-3 bindenden kleinzelligen Bronchialkarzinome bei negativer Nachweisreaktion ($p = 0,0490$). Demgegenüber waren die Radien der Galektin-3 in allen Intensitätsstufen bindenden großzelligen Bronchialkarzinome in den pN+-Stadien signifikant erhöht ($p = 0,0430$; Tabelle 62). Kayser et al. (2003) fanden bei Lungenmetastasen primärer maligner Hodentumoren eine günstigere Prognose bei kleineren Clusterradien mäßig Galektin-3 exprimierender Tumorzellen¹²³. Möglicherweise findet sich hier eine Veränderung der Eigenschaften und der Dignität, durch intensive Ausprägung des Merkmals Galektin-3 zu binden.

5.4.1.5 Quotient aus Tumorzellzahl und Clusterradius in Relation zum Lymphknotenbefall

Ein signifikant erhöhtes Verhältnis aus der mittleren Tumorzellzahl pro Tumorzellcluster und dem mittleren Radius dieser Cluster fand sich in den pN+-Stadien der Galektin-3 exprimierenden Adenokarzinome ($p = 0,0155$). Auch die heparinbindendes Lektin exprimierenden Plattenepithelkarzinome aller Expressionsstufen ($p = 0,0021$) sowie die mäßig heparinbindendes Lektin exprimierenden Plattenepithelkarzinome ($p = 0,0154$; Tabelle 61) zeigten diese Eigenschaft. Ebenso konnte innerhalb der Gruppe der Galektin-1 exprimierenden großzelligen Bronchialkarzinome bei negativer Nachweisreaktion dieses Merkmal festgestellt werden ($p = 0,0257$; Tabelle 62). Demgegenüber fand sich ein signifikant kleinerer Quotient der pN+-Stadien bei den Galektin-3 bindenden großzelligen Bronchialkarzinomen ($p = 0,0497$). Auch die intensiv Galektin-3 exprimierenden kleinzelligen Bronchialkarzinome zeigten einen kleineren Quotienten der pN+-Stadien ($p = 0,0472$), ebenso wie die Fraktion ohne Nachweisreaktion innerhalb der Gruppe der CG-16 bindenden kleinzelligen Bronchialkarzinome ($p = 0,0331$; Tabelle 62). Dieses Verhältnis könnte somit in entsprechendem Kontext als unterstützendes Kriterium zur Beurteilung der Prognose herangezogen werden.

5.4.1.6 Entropie in Relation zum Lymphknotenbefall

Die Gruppe der Galektin-3 exprimierenden kleinzelligen Bronchialkarzinome hatte in den pN+-Stadien einen mit 139,7 signifikant höheren Entropiewert gegenüber den pN0-Stadien, bei denen er 124,0 betrug ($p = 0,0176$; Tabelle 62). Das Diagramm 55

zeigt eine signifikant ungünstigere Prognose der Patienten, deren Entropiewert über 130,0 lag ($p = 0,0206$). Insgesamt fand sich für die NSCLC ($p = 0,0205$; Diagramm 54) und für NSCLC und SCLC gemeinsam ($p = 0,0141$; Diagramm 56) ebenfalls eine ungünstigere Prognose bei hohem Entropiewert. Kayser et al. (2001) untersuchten Plattenepithelkarzinome des Oesophagus und fanden einen signifikant geringeren Entropiewert bei den pN0-Stadien Galektin-3 bindender Tumoren¹²². Ebenso zeigte der Entropiewert in der vorliegenden Studie signifikante Unterschiede bei den großzelligen Bronchialkarzinomen, welche Hyaluronsäure unter Zugabe von Kalzium zu binden in der Lage waren. Bei den pN0-Stadien betrug er 125,0 und bei den pN+-Stadien 151,5 ($p = 0,0330$; Tabelle 62).

Somit lassen sich anhand der gezeigten Ergebnisse die Parameter Zellabstände, Clusterradius, Zellzahl pro Cluster und relativer Flächenanteil der Tumorzellen in entsprechendem Kontext den pN0- oder den pN+-Stadien zuordnen. Relativ hohe Entropiewerte sind den pN+-Stadien beizuordnen und somit prognostisch ungünstig. Möglicherweise ist das CCR prognostisch bedeutend, was durch weitergehende Untersuchungen abgeklärt werden sollte.

5.4.2 Vaskuläre Strukturparameter

Die nutritive Versorgung von (malignen) Tumoren kann durch zwei Arten von Gefäßen entstehen, einerseits durch jene, die dem Wirtsgewebe physiologischerweise zu eigen sind, und andererseits durch jene, welche vom Tumor selbst induziert werden. Die Bedeutung neovaskulärer Versorgungsbahnen wird von verschiedenen Autoren unterschiedlich angesehen. Während mehrere Autoren glauben, dass die Angiogenese eine wichtige Rolle in Malignomen der Brust oder des Dickdarms spielt, vermuten andere dagegen nur eine angiogene Antwort, beispielsweise bei Neoplasien des Dickdarm-/Rektumbereichs^{76,136,154,156,204,213,232}. Andererseits besteht die allgemeine Übereinstimmung, dass bösartige Tumoren eine adäquate Vaskularisation benötigen, um zu wachsen und in andere Organe metastasieren zu können^{77,110,213,250}. In dieser Studie wurden Gefäße als Strukturen definiert, welche positiv mit einem gegen den von-Willebrand-Faktor gerichteten Antikörper reagieren. Somit wurden speziell endotheliale Zellen erkannt. Die durch diesen Marker erhaltenen Ergebnisse sind jenen äquivalent, welche bei der Verwendung von anderen endothelspezifi-

schen Untersuchungen wie *Ulex europaeus*-Agglutinin (UEA), CD31 oder CD34 erhalten werden^{234,268}.

Der Vorteil des Antikörpers gegen FVIII RAG liegt in einer leicht durchzuführenden Untersuchungsmethode mit ausgezeichneten Färbereigenschaften. Es besteht jedoch theoretisch die Möglichkeit der Veränderung der Rezeptoren oder der Bindungseigenschaften der endothelialen Zellen, wenn sie malignem Gewebe ausgesetzt oder darin eingebettet sind. Dadurch könnten sie sich folglich der Visualisierung entziehen^{234,249,250,268}. Der angewandte Antikörper unterscheidet nicht zwischen „alten oder existenten“ und „tumorinduzierten“ Gefäßen²³⁴.

Die Volumenfraktion (Vv) und die Oberflächenfraktion (Sv) der Gefäße der untersuchten Lungenkarzinome waren bei den verschiedenen Tumorzelltypen ähnlich. Die Volumenfraktion betrug rund 6–8% des totalen Tumolvolumens. Diese Daten stimmen mit jenen anderer Autoren überein^{154,232,236}. Die Oberflächenfraktion lag im gleichen Bereich und betrug rund 5,2 (1/ μm) mit einer niedrigen Standardabweichung (Tabelle 44). Dieser Wert scheint konstant und von den Zellarten unabhängig zu sein. Nur Tumoren in fortgeschrittenen Stadien (pT4, pN3) besaßen eine auffallend gesteigerte Sv (durchschnittlich etwa 30%). Diese Daten zeigen, dass Tumoren in fortgeschrittenen Stadien entweder mit zunehmender Größe oder bei vermehrter Lymphknoteninvasion eine gesteigerte nutritive Versorgung besitzen. Eine erhöhte Sv entsteht einerseits durch eine zunehmende vaskuläre Dichte und andererseits durch eine verminderte Größe der gemessenen Gefäße. Wie in Tabelle 44 gezeigt, sind die größenbezogenen Merkmale der Gefäße, wie Minimaldurchmesser, durchschnittlicher Umfang oder durchschnittlicher vaskulärer Bereich, nach den Tumorstadien (pT, pN), fast unverändert. Somit zeigen die Ergebnisse, dass die Änderung der Sv nicht durch die Änderung der Gefäßgröße hervorgerufen wird. Die starke Zunahme der Sv sollte daher auf eine Zunahme der numerischen Dichte von Gefäßen, das heißt, auf die Anzahl von Gefäßen bezogen werden, welche sich innerhalb einer „Volumeneinheit“ befinden. Gezeigt wurde dies in der vorliegenden Studie durch eine signifikante Zunahme der numerischen Gefäßdichte (Tabelle 44) und der gesteigerten Gefäßanzahl pro Einzelbild (Tabelle 45) in den hohen Tumorstadien (pT4, pN3). Eine Bestätigung der Erhöhung der Sv durch eine gesteigerte vaskuläre Dichte zeigte der signifikante Anstieg in fortgeschrittenen Bronchialkarzinomstadien (pT4, pN3; Tabelle 44). Harpole et al. (1996), Fontanini et al. (1997) und Meert et al. (2002) sa-

hen ebenfalls in ihren Studien den Anstieg der relativen Anzahl von Gefäßen pro Volumeneinheit in Bronchialkarzinomen als negativen Prädiktor an ^{58,84,161}. Die multivariate Analyse der Daten in der vorliegenden Studie konnte keinen Hinweis auf eine Korrelation zwischen der Anzahl der Gefäße und dem Überleben geben. Diese Aussage wird durch die Studie von Mattern et al. (1999), in welcher er die relativ heterogene Gruppe von Plattenepithelkarzinomen untersuchte, bestätigt ¹⁶⁰. Jene tumorinduzierte Vaskularisation tritt eigens in diesen späten Stadien auf, das heißt, nachdem die Lungenkarzinome „eine gewisse Reife“ erreicht haben. Ähnliche Befunde wurden für die Beteiligung des Immunsystems an Lungenkarzinomen berichtet ¹¹⁸. Ferner zeigte sich erst bei Tumoren ab einem „gewissen Alter“, gekennzeichnet durch das Tumolvolumen, eine merkliche reaktive Entzündung.

Wie Tabelle 44 zeigt, war die Vv des Bindegewebes bei den Adenokarzinomen und den Plattenepithelkarzinomen ähnlich, bei den großzelligen und den kleinzelligen Bronchialkarzinomen jedoch verringert. Darüber hinaus besaßen die kleinzelligen Bronchialkarzinome eine leicht gesteigerte Vv. Die absoluten Werte der mittleren vaskulären Fläche charakterisierte eine hohe Standardabweichung, welche die Variabilität der Größe der Gefäße widerspiegelt. Somit ist dieses Merkmal weniger präzise, verglichen mit dem minimalen Durchmesser oder der mittleren vaskulären Oberfläche.

Bisher existieren nur einige Untersuchungen, die über die Beziehung zwischen Tumorzellen und ihrem räumlichen Verhältnis zu den nächstgelegenen Gefäßen berichten ^{120,128,136}. Kayser et al. (1997b) maßen den Prozentsatz von S-Phasen-Tumorzellen hinsichtlich ihres Abstands zum nächstangrenzenden Blutgefäß. Die Autoren konnten zeigen, dass die numerische Dichte von S-Phasen-Tumorzellen mit dem Abstand zum nächsten Gefäß in Verbindung gebracht werden kann. In der Nähe eines Gefäßes fanden sich häufiger Zellen in der Teilungsphase ¹²⁸. Kirkali et al. (2001) berichteten ebenfalls über einen Zusammenhang der Proliferationsaktivität in Verbindung mit der Angiogenese in Nierenkarzinomen ¹³⁶. Vermeulen et al. (1996) analysierten aktive endotheliale Zellen mithilfe von Ki-67 Protein und stellten so eine Verbindung zu so genannten *hotspots* her ²⁶⁸. Diese Studien zeigten, dass es wahrscheinlich eine enge Beziehung zwischen der funktionellen Aktivität der Tumorzellen und ihrem Abstand zu den Gefäßen als Tumorversorgungssystem gibt. In der vorliegenden Studie wurden alle Tumorzellen, die sich innerhalb eines definierten Be-

reichs befanden, welcher ein zentrales Blutgefäß als Referenzstelle besaß und durch einen Maximalabstand von der vaskulären Oberfläche charakterisiert wurde, gezählt und daraus die Zelldichte berechnet. Entsprechend der genannten Maßgabe wurde diese Methode auf vier Schritte von je 20 µm Abstand zur vaskulären Oberfläche angewandt. Die Ergebnisse zeigten, dass die Tumorzelldichte bis zu einem Abstand von 60 µm zunimmt und über 60 µm wieder geringer wird. Alle Lungentumorzelltypen verhielten sich ähnlich (Tabelle 45). Darüber hinaus war dieses Merkmal unabhängig von den Tumorstadien (pT, pN) und der Tumorlokalisation.

Auch die multivariate Analyse (Kapitel 4.4) zeigte in dieser Studie, dass die Zunahme der Tumorzellzahl im Bereich von 0–20 µm Entfernung zum nächstangrenzenden Blutgefäß eine signifikante Verschlechterung der Prognose für den Patienten bedeutet ($p = 0,0104$). Außerdem ist eine Abnahme der Tumorzellzahl im Bereich von 20 bis 40 µm als prognostisch günstig anzusehen ($p = 0,0369$). Es bestehen widersprüchliche Meinungen über die Bedeutung der vaskulären Dichte für die Prognose von Patienten, die an bösartigen Tumoren leiden. Einige Autoren sind davon überzeugt, dass der Grad der Tumolvaskularisation eng mit einer Auswirkung auf den Patienten verbunden ist, andere wiederum nicht ^{156,236}. Slodkowska et al. (1996) berichteten bei Lungenkarzinomen über einen Zusammenhang von vaskulärer Dichte und gesteigertem Lymphknotenbefall ^{232,236}. Andere Autoren konnten keine entsprechende Beziehung finden ¹⁵⁴. Für die Tumorausdehnung und für das Fortbestehen des Tumors ist seine Vaskularisation von Bedeutung. Die Vaskularisation benötigt Zeit, und ihr Grad steht nur mit weiter fortgeschrittenen Stadien in Verbindung (Tabelle 44). Daher kann für dieses Merkmal nur eine schwache Bedeutung für das Überleben der Patienten erwartet werden.

Ähnlich ist die Verbindung von Tumorwachstum und der Immunantwort des Wirtsgewebes ¹²⁸. Der Tumor benötigt Zeit, um die Neubildung von Gefäßen zu aktivieren. Damit wird dieses Merkmal wesentlich bedeutender in weiter fortgeschrittenen Tumorstadien. Ob die Aktivierung des Immunsystems und die Vaskularisation interagieren, ist nicht belegt.

Sowohl Galektin-1 bindende als auch Galektin-1 exprimierende Tumoren zeigten in dieser Studie eine signifikant erhöhte numerische Gefäßdichte ($p = 0,0343$; $p = 0,0294$) und dementsprechend eine signifikant erhöhte Anzahl von Gefäßen pro Bild ($p = 0,0329$; $p = 0,0308$). Dieses Ergebnis spricht für die bedeutende Rolle von

Galektin-1 bei der Angiogenese. Thijssen et al. (2006) zeigten in ihrer Arbeit ebenfalls die entscheidende Bedeutung dieses Lektins für die Tumorangiogenese. Sie erkannten es als Rezeptor für den Angiogenesehemmstoff Anginex²⁵². Galektin-1 wird stark in Gefäßendothelzellen von humanen Tumoren exprimiert. Entsprechende Knock-out-Endothelzellkulturen verloren ihre Proliferations- und Migrationsfähigkeit. Auch im Zebrafischmodell konnte gezeigt werden, dass ein Mangel an Galektin-1 zu einer Beeinträchtigung des Wachstums, der Wachstumsrichtung von Blutgefäßen und zur Bildung insuffizienter Gefäße führte. Darüber hinaus fand sich in Knock-out-Mäusen, welche nicht in der Lage waren Galektin-1 zu bilden, ein deutlich reduziertes Tumorwachstum durch insuffiziente Tumorangiogenese. Erwartungsgemäß ließ sich hier durch Anginex das Tumorwachstum nicht drosseln²⁵². Die signifikant gesteigerte Sv ($p = 0,0024$) der Galektin-1 exprimierenden Tumoren in der vorliegenden Studie würde für eine gesteigerte Angiogeneseaktivität sprechen. Diese Erkenntnisse zeigen die Bedeutsamkeit von Galektin-1 als Regulativ bei der Tumorangiogenese und damit einen möglichen Angriffspunkt für Angiogenesehemmer als therapeutisches Ziel²⁵².

Galektin-3 bindende Tumoren wiesen in dieser Studie einen um 1,4% signifikant höheren Bindegewebeanteil auf ($p = 0,0005$). Viele Autoren berichten über die multifunktionalen Eigenschaften dieses Galektins und seiner Beteiligung unter anderem auch an der Angiogenese und der Tumorprogression^{38,178,208,248}. Auch der Anteil des Bindegewebes bei den mit Kalzium Hyaluronsäure bindenden Tumoren war ebenfalls signifikant erhöht. Somit ließe sich auf eine Beteiligung von Galektin-3 an diesen Prozessen schließen. Es spielt beispielsweise bei der humanen Leberzirrhose und der murinen Lungenfibrose eine Rolle. Nishi et al. (2007) beschrieben in ihrer Studie die Stimulation von NIH-3T3-Fibroblasten durch Galektin-3 zur Induktion der Migration und der Kollagensynthese. Sie fanden in der Flüssigkeit der bronchoalveolären Lavage erhöhte Spiegel von Galektin-3 bei Patienten mit *idiopathic pulmonary fibrosis* (IPF) ebenso wie bei Patienten mit *collagen vascular disease-associated interstitial pneumonia* (CVD-IP). Dies brachten sie mit einer Aktivierung von Makrophagen und Fibroblasten in Verbindung. Damit konnten die Autoren die Beteiligung von Galektin-3 an der Pathogenese dieser Krankheiten zeigen¹⁸⁵. Auch die Ergebnisse von Henderson et al. (2006) belegen die Beteiligung von Galektin-3 an der Myofibroblas-

tenaktivierung⁸⁸. Dies könnte somit den erhöhten Bindegewebeanteil bei den Galektin-3 bindenden Tumoren in der vorliegenden Studie erklären.

Bronchialkarzinome, welche Hyaluronsäure mit Kalzium zu binden in der Lage waren, zeigten eine um den Wert von 0,6 signifikant geringere numerische Gefäßdichte ($p = 0,0391$; Tabelle 44). Hyaluronsäure ist an einer Vielzahl biologischer Vorgänge, wie z. B. der Embryo- und Angiogenese, der Zellmotilität, der Wundheilung und der Zellteilung beteiligt^{1,3,29,79,235,244}. Koyama et al. (2007) fanden in ihrer Studie eine Beschleunigung der Tumorangiogenese durch Hyaluronsäure in Gegenwart von Versican¹⁴⁴. Die Studie von Slevin et al. (2007) zeigte die Bedeutung von Hyaluronsäure unter anderem durch CD44-Rezeptor vermittelte Modulation der Angiogenese bei Gewebeverletzungen und vaskulären Erkrankungen²³⁵. Andere Autoren, wie beispielsweise Savani et al. (2001), beschrieben die RHAMM und CD44 vermittelte Bindung von Hyaluronsäure als mit entscheidend für die Bildung neuer Blutgefäße²²¹. Gotte und Yip (2006) fanden beim Mammakarzinom eine Hochregulation von CD44, Hyaluronsäure und Heparanase, welche mit der Zellproliferation, der Migration von Tumorzellen, der tumorassoziierten Angiogenese und dem Überleben der Patientinnen korrelierte⁷⁹. Die Ergebnisse der Studie von Borselli et al. (2007) zeigten *in vitro* bei einem Anstieg der Hyaluronsäurekonzentration eine progressive Reduktion der Gefäßsprossung²⁹.

Auch die vorliegende Studie wies eine geringere numerische Gefäßdichte bei den Bronchialkarzinomen auf, welche in der Lage waren, Hyaluronsäure mit Kalzium zu binden ($p = 0,0391$). Ebenfalls lässt die signifikant geringere Sv bei den Tumoren, welche Hyaluronsäure ohne Kalzium banden ($p = 0,0367$), vermuten, dass Hyaluronsäure eine antiangiogene Eigenschaft haben könnte. Die Ergebnisse zeigen die komplexe modulative Funktionsbreite von Hyaluronsäure bei der Tumorangiogenese und dem Tumorwachstum. Die signifikante Zunahme der Volumenfraktion des Bindegewebes bei Tumoren, welche Hyaluronsäure mit Kalzium zu binden in der Lage waren ($p = 0,0391$), könnte in diesem Zusammenhang bedeutend sein und würde diese Annahme unterstützen. Somit ist Hyaluronsäure in diesem Kontext ein wichtiges Glykosaminoglykan. Eine erhöhte Hyaluronsäurebiosynthese ist ein übliches Merkmal während der Gewebeumbildung bei physiologischen und pathologischen Vorgängen. Während der Tumorprogression fördert Hyaluronsäure das Zellwachstum und die Invasivität. Durch ihre Interaktion mit hyaluronsäurebindenden Prote-

inen, wie beispielsweise mit CD44 oder RHAMM wirkt sie auf verschiedene zelluläre Funktionen, wie z. B. auf die Migration und Differenzierung ein^{87,137,198}.

Die Tumoren, welche heparinbindendes Lektin exprimierten, zeigten eine um den Wert von 0,6 signifikant geringere numerische Gefäßdichte ($p = 0,0141$) und eine signifikant geringere Sv ($p = 0,0057$; Tabelle 44). Yu et al. (2007) stellten in ihrer Studie die Möglichkeit dar, anhand von Heparinderivaten die antitumoralen Eigenschaften des Heparins nutzbar zu machen. Sie verwandten ein Konjugat aus Heparin und Lithocholat (HL = *heparin-lithocholate*) und ein zweites Konjugat aus Heparin, Lithocholat und Folsäure (FHL = *folate-heparin-lithocholate*). Beide Konjugate zeigten deutlich geringere antikoagulative Eigenschaften als das Heparin selbst. Die antiangiogene sowie die inhibitorische Wirkung auf das Tumorwachstum entsprachen jedoch denen des Heparins. Darüber hinaus induzierte FHL eine stärkere Apoptose im Tumorgewebe²⁸⁵. Park et al. (2007) beschrieben die antitumorale, antiangiogene Eigenschaft von Heparin-DOCA (einem Konjugat aus Heparin und Desoxycholsäure), welches die Bildung von kapillarähnlichen tubulären Strukturen endothelialer Zellen und die bFGF-induzierte Neovaskularisation inhibiert¹⁹⁴. Diese beiden Arbeiten bestätigen die Ergebnisse der vorliegenden Studie und verdeutlichen das Potenzial des Heparins und seiner Derivate als neue Wirkstoffgruppe Einsatz in der Krebstherapie zu finden.

In der Gesamtheit ist der Grad der Vaskularisation bei potenziell geheilt operierten Lungenkarzinompatienten abhängig vom Tumorstadium und charakterisiert sich durch eine gesteigerte vaskuläre Dichte, besonders einer Zunahme der Oberflächenfraktion. Dieses Merkmal wird hauptsächlich von einer höheren vaskulären Dichte und nicht durch Änderungen der Gefäßgröße herbeigeführt. Die Prognose für die Patienten wird nur schwach mit vaskulären Tumorparametern in Beziehung gesetzt¹⁰⁷. Die numerische Dichte von Tumorzellen in einem mäßigen Abstand von der vaskulären Oberfläche ist in der vorliegenden Arbeit ein relevantes Merkmal.

5.5 Diskussion der Überlebensraten

Während des Krankheitsverlaufs können zusätzliche Parameter, wie z. B. unabdingbare therapeutische Maßnahmen, Einfluss auf den Krankheitsverlauf und damit auch auf die Überlebenszeit nehmen. Daher ist die zu untersuchende Überlebenszeit als

abhängige Größe einem Einfluss ausgesetzt, den es bei der Interpretation der Ergebnisse zu beachten gilt.

Folglich ist es nahezu unmöglich, unabhängig von diesen Faktoren, einen „natürlichen Krankheitsverlauf“, frei von sämtlichen beeinflussenden Faktoren, in die Analyse einzubeziehen. Demgemäß muss sich das Ziel dieser Arbeit auf die Evaluation möglicher prognostischer Faktoren immer unter Einbeziehung äußerer (therapeutischer), mitunter nicht direkt fassbarer, Einflüsse beschränken.

Dennoch sollte aber beachtet werden, dass mögliche Ergebnisse der beschriebenen Gewebeuntersuchungen direkt als klinische Parameter verwendet werden können. So könnte die morphometrische Analyse von Tumorgewebe zur Identifikation bedeutsamer klinischer Parameter dazu beitragen, bestimmte Patientengruppen zu definieren und nun daraus wiederum entsprechende Therapiekonzepte zu entwickeln.

Die gesamte Nachbeobachtungszeit der Patienten in der vorliegenden Studie erstreckte sich über einen Bereich von 0,3 Monaten bis zu 10,4 Jahren (125 Monate), wobei der Medianwert bei 3,5 Jahren (41,4 Monaten) lag.

Häufig erfolgt die Diagnosestellung von Lungenkrebserkrankungen erst in einem weit fortgeschrittenen Krankheitsstadium. Trotz einer beachtlich großen Anzahl von Forschungen in den letzten Jahren gibt es leider bisher keine sonderlich großen Erfolge hinsichtlich der Verlängerung der Überlebenszeit.

5.5.1 Geschlecht, Alter und Herkunftsland

Mit einer deutlichen Signifikanz zeigten die Überlebenskurven der 91 Frauen und der 389 Männer unabhängig von weiteren Faktoren insgesamt eine wesentlich bessere Prognose für die Frauen ($p = 0,0034$). Bei den Frauen lag die mediane Überlebenszeit mit 69,3 Monaten deutlich höher als die der Männer mit 37,0 Monaten (Diagramm 1). Die insgesamt bessere Prognose der an einem Bronchialkarzinom erkrankten Frauen wurde bereits häufig beschrieben^{209,239}.

In zwei groß angelegten Studien fanden Sridhar et al. (1991) bei 1336 Patienten mit ungefähr 30% Frauenanteil und Radzikowska et al. (2002) bei 20561 Patienten mit circa 16% Frauenanteil eine insgesamt bessere Prognose für die Patienten weiblichen Geschlechts, besonders bei den frühen Tumorstadien^{209,239}. Auch Chatkin et al. (2004) bestätigten dieses Ergebnis⁴¹. Beim kleinzelligen Bronchialkarzinom

fanden Wolf und Havemann (1998) das weibliche Geschlecht als prognostisch günstiges Merkmal für das Langzeitüberleben. Ferner beschrieben sie das Nichtrauchen als einen günstigen und wesentlichen Faktor²⁷⁸.

Für die Überlebenszeit der Patienten ergab das statistische Alter der Patienten keinen signifikanten Unterschied (Diagramm 3). Hier hatten beide Gruppen (Median = 59,7 Jahre) eine ähnliche Überlebenszeit. Auch in zwei groß angelegten Studien von Barthelen et al. (1993) und Sridhar et al. (1991) hatte das Alter keine prognostische Relevanz^{13,239}. Diese Erkenntnis bestätigten auch Shimono et. al in ihrer Langzeitstudie von 1993²³¹. Auch Bernet et al. (2000) sahen im Alter der Patienten kein prognoserelevantes Kriterium betreffend der Überlebenszeit der Patienten²¹. Für Wolf und Havemann (1998) barg ein höheres Alter eher die Gefahr einer erhöhten operativen Mortalität. Prognostisch bedeutender als das statistische Alter sahen diese Autoren das fortgeschrittene Alter in den Stadien I und II²⁷⁸.

Hinsichtlich des Herkunftslandes zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei der Überlebenszeit der Patienten. Es handelte sich in dieser Studie um Menschen ethnisch gleicher Herkunft. Die amerikanische Krebsstatistik aus dem Jahre 2005 berichtete, dass die Todesraten der schwarzen amerikanischen Männer zu 40% und die der schwarzen amerikanischen Frauen zu 20% höher lagen als bei der weißen Bevölkerung⁹⁹.

5.5.2 Tumorzelltyp

Unter den vier in dieser Studie untersuchten Tumorzelltypen hatten die kleinzelligen Bronchialkarzinome, ungeachtet des Tumorstadiums, mit einer medianen Überlebenszeit von 14,8 Monaten die schlechteste Prognose. Patienten mit großzelligem Bronchialkarzinom hatten eine mediane Überlebenszeit von 29,3 Monaten. Einen nahezu identischen Verlauf zeigten die Adenokarzinome mit einer medianen Überlebenszeit von 43,0 Monaten und die Plattenepithelkarzinome mit 44,0 Monaten (Diagramm 5).

Wolf und Havemann (1998) berichteten in ihrer Studie über 995 Männer und 179 Frauen mit kleinzelligem Bronchialkarzinom. Hier betrug die mediane Überlebenszeit der Männer 10,0 Monate und diejenige der Frauen 11,9 Monate. Die 3-Jahres-Überlebensrate zählte hier bei den Männern 5% und bei den Frauen 14%. Somit zeigte

auch diese Studie die insgesamt sehr schlechte Prognose des kleinzelligen Bronchialkarzinoms²⁷⁸.

Barthlen et al. (1993) fanden in ihrer Studie lediglich für die frühen Stadien (IA) eine bessere 5-Jahres-Überlebensrate für das Adenokarzinom mit 82,2% gegenüber dem Plattenepithelkarzinom mit 55,9%. In weiter fortgeschrittenen Stadien unterschieden sich hier die Überlebenszeiten für die verschiedenen Tumorarten nicht signifikant, was auch an den Überlebenskurven in der vorliegenden Studie mit Fortschreiten der Zeit zu erkennen ist¹³.

Choi et al. (2004) trennten in einer Studie die frühen Stadien I und II der nichtkleinzelligen Bronchialkarzinome in Plattenepithelkarzinome und Nichtplattenepithelkarzinome. Hier zeigte sich der Zelltyp als signifikanter Risikofaktor hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens im Stadium I und II der nichtkleinzelligen Bronchialkarzinome. Die rezidivfreien Überlebenskurven zeigten hier während der frühen Phase der Nachuntersuchung ein gleiches Risiko für Plattenepithelkarzinome und Nichtplattenepithelkarzinome. Jedoch nach zwei Jahren hatten die Nichtplattenepithelkarzinome ein deutlich höheres Risiko gegenüber den Plattenepithelkarzinomen. In dieser Studie zeigte der Zelltyp in Verbindung mit einem frühen pathologischen Stadium einen signifikanten Einfluss auf das rezidivfreie Überleben der Patienten⁴².

In einer Langzeitstudie über totalresezierte Patienten jenseits des 5-Jahres-Zeitraums maßen Okada et al. (2003) bei Patienten mit nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom weder dem Tumortyp (Nichtplattenepithelkarzinom), dem fortgeschrittenen pathologischen Stadium, der Lymphknotenbeteiligung noch dem männlichen Geschlecht prognostische Bedeutung bei. Diese Merkmale betrachteten sie jedoch innerhalb des postoperativen 5-Jahres-Intervalls als statistisch signifikant. Somit kamen sie zu dem Schluss, dass die 5-Jahres-Grenze geeignet scheint, Patienten mit Bronchialkarzinom ohne Rezidiv als geheilt zu betrachten und der Zelltyp dann jenseits der 5-Jahres-Grenze hinsichtlich der Überlebenszeit kein signifikantes Merkmal darstellt¹⁹². Auch in der vorliegenden Arbeit spielt der Zelltyp bei den nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen in den fortgeschrittenen Stadien als Prognosefaktor eine eher untergeordnete Rolle. Dem steht das kleinzellige Bronchialkarzinom mit seiner frühen Metastasierungsrate und seinem schnellen Wachstum mit einer deutlich schlechteren Prognose gegenüber.

5.5.3 Tumorvolumen, pT- und pN-Stadien

In der vorliegenden Studie zeigte das theoretische Tumorvolumen, getrennt nach dem Medianwert von $19,83 \text{ cm}^3$ in zwei Gruppen, keine Signifikanz hinsichtlich der Überlebenszeit. Mit einer Signifikanz von $p = 0,1$ fand sich hier lediglich ein statistisches Trendverhalten bezüglich der Überlebensrate. Patienten mit einem Tumorvolumen $< 19,83 \text{ cm}^3$ hatten eine mediane Überlebenszeit von 47,9 Monaten. War das Tumorvolumen größer, so sank die mediane Überlebenszeit auf 33,8 Monate (Diagramm 4).

Cangir et al. (2004) fanden in ihrer Studie eine signifikant geringere 5-Jahres-Überlebensrate (31,4%) bei den NSCLC, welche einen Durchmesser von mehr als 5,0 cm hatten. Betrug der Durchmesser 3,1–5,0 cm, so lag die 5-Jahres-Überlebensrate mit 45,9% deutlich höher³⁹. Da das Tumorvolumen eng mit den pT-Stadien korreliert, sei auf die entsprechenden Angaben hingewiesen (Tabelle 6).

Vergleicht man die pT-Stadien in der vorliegenden Untersuchung, so fällt ein hoch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Überlebenszeit der Patienten auf ($p = 0,0003$; Diagramm 7). Mit 66,0 Monaten medianer Überlebenszeit besaßen die pT1-Stadien die deutlich beste Prognose. Davon unterschieden sich die Patienten mit pT2-Stadium bei einer medianen Überlebenszeit von 43,4 Monaten. Betrachtet man nun die Patienten mit pT3-Stadium, so unterschieden sich auch diese mit einer medianen Überlebenszeit von 17,0 Monaten von den zuvor genannten. Aufgrund der relativ geringen Fallzahl der Patienten mit pT4-Stadium, deren mediane Überlebenszeit, separat betrachtet, 14,0 Monate betrug, wurden diese mit dem pT3-Stadium zusammengefasst, womit sie eine gemeinsame mediane Überlebenszeit von 17,0 Monaten hatten (Diagramm 8).

Port et al. (2003) fanden in der Tumorgröße innerhalb des frühen Stadiums IA einen wichtigen Prädiktor hinsichtlich des Überlebens der Patienten. War die Tumorgröße kleiner oder gleich 2,0 cm, so lag die 5-Jahres-Überlebensrate bei 81,4%. Bei einer Tumorgröße darüber verringerte sie sich auf 63,4%. Daher schlugen sie ein *substaging* innerhalb des Stadiums IA vor²⁰³.

Auch Takeda et al. (2005) sahen in einer Tumorgröße von mehr als 5 cm einen prädiktiven Einfluss auf das Überleben bei negativem Nodalstatus (pN0). Demzufolge erachteten sie es als notwendig, Tumorgrößen von mehr als 5 cm Durchmesser bei

der nächsten Revision der TNM-Klassifikation für das T-Stadium zu berücksichtigen²⁴⁷.

Strauss (1997) hielt in seiner Übersichtsarbeit in den frühen Stadien resezierbarer NSCLC die Tumorgröße und ab Stadium II den Lymphknotenstatus für bedeutend²⁴². In der vorliegenden Studie fanden sich hohe Signifikanzen bei der Untersuchung der vier Stadien pN0–pN3 in Relation zur Überlebenszeit ($p < 0,0001$; Diagramm 9, Diagramm 10, Diagramm 11). Der Vergleich der pN0- und pN+-Stadien zeigte hier bei hoher Signifikanz für die pN0-Gruppe eine vergleichsweise deutlich höhere mediane Überlebenszeit von 59,0 Monaten. Bei der entsprechenden pN+-Gruppe betrug sie 22,0 Monate ($p < 0,0001$). Betrachtet man nun die vier Graphen der Überlebensfunktion entsprechend der einzelnen pN-Stadien separat, so zeigt sich schon nach relativ kurzer Nachbeobachtungszeit eine auffallende Divergenz. Die Patienten der pN0-Gruppe hatten, wie oben beschrieben, mit 59,0 Monaten eine deutlich bessere Prognose als die Patienten der pN1-Stadien. Hier lag die mediane Überlebenszeit bei 34,7 Monaten. Auch die Patienten der pN2-Stadien unterschieden sich mit einer medianen Überlebenszeit von 17,0 Monaten deutlich von der vorher genannten Gruppe der pN1-Stadien. Bei den Patienten mit pN3-Stadien war die mediane Überlebenszeit mit 9,3 Monaten signifikant geringer. Somit ging bei den Patienten in der vorliegenden Arbeit mit Steigen des pN-Stadiums in die jeweils höhere Stufe eine Verringerung der medianen Überlebenszeit um rund 50% einher.

Bereits im Jahre 1991 führten Bülzebruck et al. im Auftrag des Bundesministeriums für Forschung und Technologie an der Thoraxklinik in Heidelberg eine Studie zur Validierung der zu dieser Zeit neuen vierten Fassung der TNM-Klassifikation an 3000 Patienten durch. Sie kamen damals zu der Erkenntnis, dass mit jeder Erhöhung des Tumorstadiums und/oder des Nodalstatus eine Verschlechterung der 5-Jahres-Überlebensrate der Patienten einherging. Patienten im pT1-Stadium hatten hier eine 5-Jahres-Überlebensrate von über 50%, während sich diese im pT2-Stadium schon auf 32% verringerte. Im pT3-Stadium war sie noch geringer und im pT4-Stadium überlebte kein Patient die Operation um mehr als 4 Jahre. Für den Nodalstatus zeigten sich vergleichbare Ergebnisse. Hier überlebten 48% der Patienten mit pN0-Stadium die Operation um fünf Jahre, während dies im pN1-Stadium nur noch bei 29% und im pN2-Stadium nur noch bei 13% der Fall war. Die Patienten mit pN3-Stadium waren bereits nach 3,5 Jahren alle verstorben³⁷. Auch Dienemann et al. (1993) fan-

den für die kurativ operierten Patienten ohne Lymphknotenbefall eine 3-Jahres-Überlebensrate von 40%. Dagegen verringerte sich der Anteil auf 30% im N1-Stadium und auf 5% im N2-Stadium⁵¹. Rotzer et al.(1994) ermittelten eine 5-Jahres-Überlebensrate für das N0-Stadium von 64,6%, für das N1-Stadium von 54% und für das N2-Stadium nur noch 10%. Bei den T-Stadien betrug sie für die T1-Tumoren 68,9%, für die T2-Tumoren 52,2% und 19,3% für die T3-Tumoren²¹⁷. In einer Studie des Tumorzentrums München von 2003 war für die Prognose der resezierten NSCLC neben der Histologie vor allem das Tumorstadium und hier besonders der Lymphknotenstatus bedeutsam. Ohne Berücksichtigung des histologischen Typs und des Gradings ergaben sich hier folgende Zahlenwerte für die 5-Jahres-Überlebensrate der nichtkleinzelligen Bronchialkarzinome: Stadium I (T1N0 ca. 80%; T2N0 ca. 40 bis 50%), Stadium II 30–40%, Stadium IIIA 10–35%²⁶⁰.

Naruke et al. (2001) zeigten in ihrer Studie ebenfalls signifikante Unterschiede hinsichtlich der 5-Jahres-Überlebensrate der postoperativen Stadien. Diese waren hier wie folgt: Stadium IA 79,0%; Stadium IB 59,7%; Stadium IIA 56,9%; Stadium IIB 45,0%; Stadium IIIA 23,6%; Stadium IIIB 16,5%; und Stadium IV 5,1%. Auffallend sind hier die Stadien IB mit 59,7% und IIA mit 56,9%, welche relativ eng beieinander lagen¹⁸³.

Watanabe (2003) sprach in seinem Review zunehmende Kontroversen hinsichtlich der Gültigkeit der derzeitigen Stadiengruppierung (UICC-TNM) an. Er fand in den meisten Studien keine signifikanten Unterschiede betreffend des Überlebens der Stadien IB zu IIA, IIA und IIB und in einigen Berichten auch zwischen T3N0M0 und T3N1M0²⁷⁵.

Verglichen mit früheren Studien fand Yang (2005) in einer Untersuchung einer Kohorte von 5628 Patienten in den Jahren von 1997–2002 an der Mayo Clinic (Rochester, USA) gegenüber früheren Studien eine leichte Verbesserung der Überlebensraten, besonders in den frühen Stadien. Die 5-Jahres-Überlebensraten der Patienten mit NSCLC der einzelnen Stadien lauten hier wie folgt: IA, 66%; IB, 53%; IIA, 42%; IIB, 36%; IIIA, 10%; IIIB, 12%; und IV, 4%. Die 5-Jahres-Überlebensraten der Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom betrug 22% für die *limited disease* und 1% für die *extensive disease*²⁸³.

5.5.4 Lymphknotenbefall

Dem Nodalstadium kommt hinsichtlich der Prognose der Patienten eine besondere Bedeutung zu. In dieser Studie wurden die Überlebensraten in Abhängigkeit vom Befall einzelner Lymphknotenstationen mit Tumorzellen näher untersucht. In den Übersichtszeichnungen (Abbildung 12, Abbildung 13, Abbildung 14) sind die entsprechenden Überlebensdiagramme zusammengefasst dargestellt. Okada et al. (2005) unterteilten in ihrer Studie die N1-Stadien in intralobäre und hiläre N1-Stadien und die N2-Stadien in untere und obere N2-Stadien. Sie fanden nahezu identische Überlebensraten hinsichtlich des Tumorzellbefalls der interlobären Lymphknoten, der Lymphknoten des Hauptbronchus und der subcarinären Lymphknoten¹⁹³. Die vorliegende Studie enthält darüber hinaus noch weitergehende signifikante Ergebnisse für die rechten lobären (Naruke 12) Lymphknoten (Diagramm 12), für die tracheobronchialen (Naruke 4) Lymphknoten rechts und links (Diagramm 18 und Diagramm 19), für die paratrachealen (Naruke 3) Lymphknoten rechts und links (Diagramm 22, Diagramm 23), für die subaortalen (Naruke 12) Lymphknoten rechts und links (Diagramm 24 und Diagramm 25), für die Lymphknoten des Ligamentum pulmonale (Naruke 9) rechts (Diagramm 26) sowie für die paraoesophagealen (Naruke 9) Lymphknoten links (Diagramm 29).

Gerade diese Ergebnisse können nun dazu beitragen, eine Basis für eine eventuell weiter differenzierte Stadieneinteilung zu bilden. Insbesondere die heterogenen N2-Stadien zeigten bei einer linken Lokalisation eine schlechtere Prognose als rechts¹⁹³. Auch Inoue et al. (2004) und Ichinose et al. (2001) fanden bei den NSCLC bei N2-Stadien mit singulärem Befall eine signifikant bessere Prognose als bei multiplen N2-Stadien^{96,98}.

5.5.5 Immun- und lektinhistochemische Nachweisreaktionen

5.5.5.1 Galektin-1

Die Patienten, deren Tumorzellen Galektin-1 banden, zeigten mit 40,0 Monaten keine signifikant geringere mediane Überlebenszeit gegenüber 46,0 Monaten bei Patienten, deren Tumorzellen Galektin-1 nicht zu binden in der Lage waren ($p = 0,3876$; Diagramm 30). Die Patienten, deren Tumorzellen Galektin-1 exprimierten, hatten jedoch mit 34,9 Monaten eine deutlich schlechtere Prognose, als jene mit negativer Nachweisreaktion ($p = 0,0309$). Bei diesen Patienten betrug die mediane Überle-

benszeit 47,9 Monate (Diagramm 32). Somit zeigt die vorliegende Studie, dass die Expression von Galektin-1 in Tumorzellen die mediane Überlebenszeit deutlich verringert. Gabius et al. (2002) fanden ein gemeinsames Auftreten der Galektin-1-Expression und der Galektin-1-Bindungsfähigkeit in Zusammenhang mit der proliferativen Aktivität beim kleinzelligen Bronchialkarzinom und beim Neuroblastom. Bei Galektin-3 hingegen war dies jedoch nicht nachweisbar⁷⁰. Kayser et al. (2001) beschrieben die prognostische Bedeutung von Galektin-1 beim Plattenepithelkarzinom des Oesophagus in Verbindung mit den pN-Stadien¹²². Szöke et al. (2005) fanden eine signifikant schlechtere Prognose für Patienten mit Galektin-1 exprimierenden Bronchialkarzinomen²⁴⁶.

5.5.5.2 Galektin-3

In der vorliegenden Studie hatten die Patienten, deren Tumorzellen nicht die Eigenschaft besaßen, Galektin-3 zu binden, eine mit 45,0 Monaten signifikant höhere mediane Überlebenszeit ($p = 0,0483$). Damit hatten sie eine deutliche bessere Prognose gegenüber den Patienten mit positiver Nachweisreaktion. Hier lag die mediane Überlebenszeit bei 35,3 Monaten (Diagramm 31). Somit kommt der Galektin-3-Bindungsfähigkeit der Tumorzellen besondere prognostische Bedeutung zu. Szöke et al. (2005) bestätigten in ihrer Studie die signifikant schlechtere Prognose für die Patienten, deren Tumorzellen Galektin-3 banden²⁴⁶. Plzak et al. (2004) sahen die Fähigkeit der Tumorzellen Galektin-3 zu binden, als einen unabhängigen prognostischen Faktor mit dem Potenzial neuer Therapieansätze an¹⁹⁹. Hinsichtlich des Vergleichs der medianen Überlebenszeit der Patienten deren Tumorzellen Galektin-3 exprimierten, zeigt die vorliegende Studie in der univariaten Analyse kein signifikantes Ergebnis. O'Driscoll et al. (2002) kamen in einer In-vitro-Studie zu der Schlussfolgerung, dass eine erhöhte Galektin-3-Expression eine Steigerung der Zellmotilität sowie der Invasions- und der Metastasierungsfähigkeit von Tumorzellen zur Folge habe¹⁸⁸. Endo et al. (2005) fanden in ihrer Studie eine deutlich schlechtere Prognose für Patienten mit einer Galektin-3-Expression in Kolonkarzinomzellen, gegenüber den Patienten, welche kein Galektin-3 in ihren Tumorzellen exprimierten. Darüber hinaus kam es zu einer stärkeren venösen Invasion, einer stärkeren lymphatischen Permeation, einer Zunahme der Tumorgroße und einer verstärkten Invasion in die Darmwand. Daher schlugen auch Endo et al. (2005) die Galektin-3-Expression als

unabhängigen Faktor für die Prognose des Kolonkarzinoms vor⁵⁵. Auch Mathieu et al. (2005) fanden in ihrer Studie die nukleäre Galektin-3-Expression als einen signifikanten prognostischen Faktor, der in seiner Ausprägung zugunsten der Adenokarzinome gegenüber den Plattenepithelkarzinomen differiert¹⁵⁹.

5.5.6 Zytophotometrische Messdaten

Alle zytophotometrisch gemessenen Daten wurden als Einzelwerte in Relation zur Überlebenszeit geprüft. Die prognostisch signifikanten Parameter werden hier beschrieben.

5.5.6.1 Relativer Flächenanteil der Tumorzellen

Bei den Galektin-3 bindenden Präparaten (NSCLC und SCLC) aller Färbeintensitäten hatte die Gruppe unterhalb des Medianwerts von 8,67% relativem Flächenanteil eine mit 33,7 Monaten signifikant geringere mediane Überlebenszeit gegenüber der Gruppe oberhalb des Medianwerts. Hier lag sie bei 54,5 Monaten ($p = 0,0457$; Diagramm 38).

Zählte der Medianwert des Flächenanteils der Tumorzellen mit negativer Nachweisreaktion innerhalb der Galektin-3 exprimierenden Gruppe von Bronchialkarzinomen weniger als 10%, so lag die mediane Überlebenszeit der betreffenden Patienten mit NSCLC bei 56,7 Monaten. Bei den Patienten mit einem höheren Anteil von Tumorzellen negativer Nachweisreaktion innerhalb dieser Gruppe betrug die mediane Überlebenszeit 37,0 Monate ($p = 0,0491$; Diagramm 39). In der Literatur findet man diesbezüglich bisher keinen entsprechenden Kontext. Diese möglicherweise widersprüchlichen Ergebnisse werfen die Frage auf, ob und in welchem Umfang andere (eventuell zeitlich gesteuerte) immunologische Mechanismen hier eine Rolle spielen könnten und gibt Anlass zu weiteren Untersuchungen.

5.5.6.2 Zellabstände

Eine signifikant schlechtere Prognose hatten die Patienten, deren mittlere Tumorzellabstände aller Bindungsintensitäten von CG-16 oberhalb des Medianwerts von 12,0 μm lagen ($p = 0,0337$). Bei ihnen zählte die mediane Überlebenszeit 32,7 Monate. Bei der anderen Gruppe betrug dieser Wert 44,0 Monate (Diagramm 41). Auch bei den NSCLC waren die Ergebnisse nahezu identisch ($p = 0,0364$; Diagramm 40). Unterschiede zeigten sich auch in der medianen Überlebenszeit hinsichtlich des Ab-

stands der in der Gruppe der CG-16 bindenden Tumorzellen mit negativer Nachweisreaktion zum nächstgelegenen Lymphozyten. Dort fand sich ein statistisches Trendverhalten. Bei den NSCLC lag die mediane Überlebenszeit unterhalb des medianen Abstands von 7,18 μm bei 42,0 Monaten gegenüber 37,0 Monaten bei den Patienten mit größerem durchschnittlichem Abstand ($p = 0,0726$; Diagramm 42). Bei gemeinsamer Betrachtung der NSCLC und der SCLC präsentierte sich folgendes Ergebnis ($p = 0,0530$): Oberhalb des Medianwerts von 7,18 μm lag die mediane Überlebenszeit bei 35,0 und darunter bei 42,0 Monaten (Diagramm 43). Aufgrund der geringen Fallzahl fand sich für die Gruppe der SCLC, separat betrachtet, kein signifikantes Ergebnis. Es stellte sich die signifikant schlechtere Prognose für die Gruppe mit den größeren Zellabständen der Tumorzellen dar. Bei den Abständen der Tumorzellen zu den Lymphozyten zeigte sich diese Eigenschaft auf dem Niveau eines statistischen Trendverhaltens. Auch Kayser et al. (2003) fanden einen signifikanten Zusammenhang von relativ kleinen Tumorzellabständen und guter Prognose ¹²³.

5.5.6.3 Tumorzellzahl pro Cluster

Die Prognose der Patienten mit Galektin-3 bindenden Tumorzellen aller Färbeintensitäten war für die Gruppe oberhalb des Medianwerts von 38 Zellen pro Cluster bei einer medianen Überlebenszeit von 52,2 Monaten signifikant besser ($p = 0,0501$). Die Patienten der anderen Gruppe hatten mit einer medianen Überlebenszeit von 25,9 Monaten eine deutlich schlechtere Prognose (Diagramm 44). Dieses Ergebnis wirft die Frage auf, ob hier die Zellen in den Clustern mit geringerer Zellzahl eine andere proliferative Aktivität aufweisen könnten, als diejenigen in den Clustern mit höherer Zellzahl, dies sollte durch weiterführende Untersuchungen zu klären sein.

5.5.6.4 Clusterradien

War bei den NSCLC der mittlere Radius der Cluster der intensiv gefärbten Tumorzellen innerhalb der Gruppe der mit Kalzium Hyaluronsäure bindenden Tumorzellpopulation kleiner als 46,0 μm , so betrug die mediane Überlebenszeit der Patienten 44,0 Monate. Lag er darüber, hatten die entsprechenden Patienten mit einer medianen Überlebenszeit von 85,7 Monaten eine signifikant bessere Prognose ($p = 0,0244$; Diagramm 50). Betrachtet man die NSCLC und die SCLC gemeinsam, so ist auch dieses Ergebnis mit $p = 0,0339$ signifikant. Unterhalb des medianen Clusterradius von 46,0 μm lag die mediane Überlebenszeit bei 44,0 und darüber bei

73,0 Monaten (Diagramm 51). Dieses Ergebnis sollte Anlass sein, durch weitergehende Untersuchungen festzustellen, inwiefern die Clustergröße bei Tumorzellen, welche kalziumabhängig und/oder kalziumunabhängig Hyaluronsäure binden, direkt oder indirekt prognostisch Einfluss nehmen könnte. Kayser et al. (2003) beschrieben hingegen in ihrer Studie an mäßig Galektin-3 exprimierenden Tumorzellen in Lungenmetastasen des Hodenkarzinoms eine sich mit zunehmender Clustergröße verschlechternde Prognose, wobei die Größenunterschiede stark variierten¹²³. Es stellt sich hier die Frage, wodurch und inwieweit das biologische Verhalten der Tumorzellen durch immunologische Vorgänge beeinflusst werden könnte. Dies könnte wahrscheinlich in der Anzahl, der Anordnung und in der räumlichen Struktur der Tumorzellen zum Ausdruck kommen.

5.5.6.5 Quotient aus Tumorzellzahl und Clusterradius

Der Quotient aus der mittleren Anzahl der heparinbindendes Lektin exprimierenden Tumorzellen aller Färbegrade pro Cluster und dem mittleren Radius dieser Cluster war hinsichtlich der Prognose für die Patienten signifikant ($p = 0,0484$). Bei Betrachtung der NSCLC und der SCLC gemeinsam lag die mediane Überlebenszeit oberhalb des medianen Quotienten von 0,9216 bei 49,0 und darunter bei 40,0 Monaten (Diagramm 53). Dieses Ergebnis zeigte im Hinblick auf die Prognose für Patienten mit heparinbindendes Lektin exprimierenden Bronchialkarzinomen eine signifikant bessere Prognose bei einem hohen Quotienten. Das bedeutet, ein größerer Radius im Verhältnis zur Zellzahl ist prognostisch ungünstiger.

5.5.6.6 Entropie

Bei den Galektin-3 exprimierenden Tumorzellpräparaten lag der mediane Entropiewert bei 130,0. Diese Untersuchung führte sowohl bei der Betrachtung aller Tumorzelltypen, als auch bei der Aufsplittung nach NSCLC und SCLC zu signifikanten Ergebnissen. Bei allen Galektin-3 exprimierenden Tumorzelltypen betrug die mediane Überlebenszeit bei einem Entropiewert $< 130,0$ 54,5 Monate. Bei einem Entropiewert $> 130,0$ verringerte sie sich auf 33,0 Monate ($p = 0,0141$, Diagramm 56). Bei den NSCLC lag die mediane Überlebenszeit bei einem Entropiewert $< 130,0$ bei 55,0 Monaten und bei einem Entropiewert $> 130,0$ bei 35,3 Monaten ($p = 0,0205$; Diagramm 54). Die mediane Überlebenszeit der SCLC zählte bei einem Entropiewert $< 130,0$ 23,0 Monate und bei einem Entropiewert $> 130,0$ 11,1 Monate ($p = 0,0206$;

Diagramm 55). Kayser et al. (2003) fanden unterschiedliche Stufen der strukturellen Entropie in Clustern von hyperplastischen Alveolarendothelzellen, welche endogenes Galektin-3 exprimierten. Je dichter diese Hyperplasien an den Tumoren lokalisiert waren, umso stärker waren sie ausgeprägt ¹²⁷. Auch fanden sie beim primären Hodenkarzinom und seinen Lungenmetastasen eine positive Korrelation von Entropielevel und Markerexpression. Relativ hoch war der Entropiewert bei Tumoren mit Galektin-3-Bindungsfähigkeit ¹²³. Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zeigen hinsichtlich der Überlebensrate eine deutliche Tendenz zu einer ungünstigen Prognose bei großen Zellabständen, einer relativ geringen Zellzahl pro Cluster, relativ geringem Quotienten aus Tumorzellzahl und Clusterradius sowie bei hohen Entropiewerten.

5.6 Diskussion der multivariaten Analyse

Die nachfolgend genannten Prädiktoren beschreiben für den erkrankten Patienten eine Risikoschätzung (*hazard ratio*), früher oder später an dieser Erkrankung zu sterben als die Vergleichsgruppe mit diesem oder ohne dieses Risiko. Das finale Modell der vorliegenden Studie umfasst acht Faktoren, welche die Überlebenszeit der Patienten mit einem primären Bronchialkarzinom mit deutlicher Signifikanz beeinflussen.

Unter den Lungentumoren haben die kleinzelligen Bronchialkarzinome die höchste Wachstumsgeschwindigkeit und damit auch das größte Risiko für die daran erkrankten Patienten. Meist zeigen sie zum Zeitpunkt der Diagnosestellung schon eine enorme generalisierte lymphogene/hämatogene Metastasierung ^{210,212,260}. Es ist daher eher eine Chemotherapie als eine chirurgische Intervention indiziert. Eine noch schlechtere Prognose als die kleinzelligen Bronchialkarzinome haben die gemischt-kleinzelligen Bronchialkarzinome; hier liegt die durchschnittliche Überlebenszeit ohne Behandlung bei zwei Monaten ²¹². Somit hat dieser Zelltyp gegenüber den anderen Bronchialkarzinomtypen die mit Abstand schlechteste Prognose für die betroffenen Patienten. Er dient daher in diesem Modell als Grundlage für die Risikoschätzung der anderen Tumorzelltypen. Verglichen mit dem kleinzelligen Bronchialkarzinom, liegt der *hazard* des Adenokarzinoms in dieser Studie mit 0,51 deutlich günstiger. Adenokarzinome kommen besonders häufig in der Lungenperipherie vor, wo auch die meisten Narbenprozesse stattfinden. Folglich sind die Adenokarzinome auch die

häufigste histologische Form der Narbenkrebse²¹². Vor allem die bronchogenen Adenokarzinome brechen früh in die Pleurahöhle durch und setzen kavitätäre Metastasen (Pleurakarzinose). Sie metastasieren früh hämatogen nach dem Lungentyp, aber auch lymphogen oft ohne deutliche Lymphknotenvergrößerung. Intrapulmonale Metastasen sind bei diesem Bronchialkarzinomtyp am häufigsten und Hirnmetastasen oft das Erstsymptom^{212,260}.

Der andere Typ des Bronchialkarzinoms, das Bronchiolo- oder Alveolarkarzinom wurde früher auch durch die oft auftretende massive Schleimbildung als Lungenadenomatose bezeichnet. Es entsteht eher multifokal und kompliziert meist fibrosierende Lungenerkrankungen. Oft ahmt es daher die Lobärpneumonie oder die karnifizierende Pneumonie nach. Im Vergleich zu den bronchogenen Adenokarzinomen hat dieser Typ oft eine bessere Prognose. Die mittlere Überlebenszeit ohne Behandlung beträgt hier 8 Monate^{212,260}.

Das Plattenepithelkarzinom hat in dieser Studie gegenüber dem kleinzelligen Bronchialkarzinom einen *hazard* von 0,34 und damit gegenüber den anderen Bronchialkarzinomtypen das vergleichsweise geringste Risiko. Das Plattenepithelkarzinom ist der häufigste Tumor des unteren Respirationstrakts. Meistens entsteht es an den Aufzweigungsstellen der Segment- und Subsegmentbronchien in der Folge irritativer Plattenepithelmetaplasien bzw. -dysplasien zu einem späteren Zeitpunkt. Hier kommt dem Zigarettenrauch besondere Bedeutung zu. Erst wächst es relativ langsam unizentrisch als kleines stenosierendes Plaque, danach exophytisch-polypös ins Bronchiallumen und danach infiltrativ ins angrenzende Lungenparenchym. Von dort breitet es sich dann zentripetal in den peribronchialen Bindegewebebereich aus. Anschließend metastasiert es relativ früh in die regionären Hiluslymphknoten. Wegen seiner meist zentralen Lage und des oben beschriebenen anfänglich bronchoobstruktiven Wachstums wird das Plattenepithelkarzinom schon relativ früh klinisch auffällig. Durch diese Charakteristika erklärt sich seine relativ früh einsetzende Symptomatik und das daraus resultierende vergleichsweise geringere Risiko^{212,260}.

Waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei den Patienten noch keine Tumorzellen in die Lymphknoten metastasiert, so hatte diese Gruppe mit 0,47 ein deutlich geringeres Risiko. Bei der Vergleichsgruppe, deren Lymphknoten bereits in das Krankheitsgeschehen involviert waren, lag das Risiko entsprechend höher. In diesem Fall handelte es sich bereits häufig um ausgedehntere bzw. generalisierte Tumorerkran-

kungen, daher ist dieses Ergebnis nicht überraschend. An anderer Stelle findet sich dieser Zusammenhang auch deutlich dokumentiert (Abbildung 12, Abbildung 13, Abbildung 14).

Im Vergleich zu den an einem primären Bronchialkarzinom erkrankten Frauen haben die Männer in dieser Studie einen mit 1,8 deutlich erhöhten *hazard*, demzufolge ein fast doppelt so hohes Risiko, an dieser Erkrankung zu versterben. Möglicherweise unterliegen die primären Bronchialkarzinome bei den jeweiligen Geschlechtern unterschiedlichen biologischen Einflüssen, welche entsprechend unterschiedliche Überlebenszeiten hervorrufen^{13,83,158,210,239,260,277,287}. Auch in neueren Publikationen findet sich das männliche Geschlecht als unabhängiger ungünstiger prognostischer Faktor für das Überleben bei Bronchialkarzinompatienten^{41,169,209,270}.

Waren die Tumorzellen nicht in der Lage, Galektin-3 zu binden, erniedrigte sich der *hazard* signifikant auf 0,76 ($p = 0,0226$). Ebenfalls erniedrigte sich der *hazard* auf 0,78, wenn in den Tumorzellen durch einen entsprechenden Antikörper kein Galektin-3 nachzuweisen war. Hier lag jedoch mit $p = 0,0928$ nur ein statistisches Trendverhalten vor. Dieses Ergebnis lässt erkennen, dass Galektin-3 einen bedeutenden Einfluss auf das Überleben der Patienten hat. Auch die univariate Analyse nach Kaplan-Meier belegt diesen Sachverhalt in der vorliegenden Studie durch ein signifikantes Resultat (Diagramm 31). Somit ist das Vorhandensein von Galektin-3 in Bronchialkarzinomzellen als Prädiktor für eine ungünstige Prognose signifikant. Mehrere neuere Studien belegen diese Erkenntnis ebenfalls^{55,159,166,251}. Als einziger Vertreter der Galektine vom Chimären-Typ entfaltet es unterschiedliche Wirkungen. Sein Aktivitätsprofil umfasst die Modulation von Zell-Zell- und Zell-Matrix-Interaktionen sowie die Regulation von Proliferation und Apoptose/Anoikis^{63,180,199}. Es ist deshalb anzunehmen, dass es an verschiedenen Punkten im Tumorstadium eine Rolle spielt und beispielsweise die Tumorangio-genese unterstützt^{176,179}. In fortgeschrittenen Stadien des *head and neck carcinoma* erkannten Plzak et al. (2004) den Nachweis von Galektin-3 spezifischen Bindungsstellen, wie hier in dieser Studie bestätigt, als einen unabhängigen prognostischen Marker mit therapeutischem Potenzial¹⁹⁹. Auch Mathieu et al. (2005) bezeichneten Galektin-3 in ihrer Studie als prognostisch signifikanten Prädiktor, besonders bei nukleärer Expression in Adenokarzinomen und in Plattenepithelkarzinomen. Sie sahen einen prognostischen Wert bei Patienten nach einer rezidivfreien Zeit von mehr als acht Monaten¹⁵⁹. Szöke et al. (2005) fan-

den eine signifikant schlechtere Prognose für Galektin-3 bindende Tumoren und bestätigten damit die Ergebnisse dieser Studie ²⁴⁶.

Fehlte den Tumorzellen die Eigenschaft in Anwesenheit von Kalzium Hyaluronsäure zu binden, so erhöhte sich der *hazard* um 1,4. Vergleicht man nun die Überlebenszeit der beiden Gruppen (Diagramm 37), so hatte die Gruppe, deren Neoplasien nicht der kalziumbeteiligten Bindung von Hyaluronsäure fähig waren, eine mit 40,0 Monaten kürzere mediane Überlebenszeit. Die mediane Überlebenszeit der anderen Gruppe betrug vergleichsweise 51,1 Monate. Dabei war dieser Befund zwar nicht signifikant, würde aber für das erhöhte Risiko der multivariaten Analyse sprechen. Diese Ergebnisse werden durch andere Studien bestätigt: Vizoso et al. (2004) fanden eine positive Korrelation zwischen zytosolischem Hyaluronsäurespiegel, Lymphknotenmetastasierung und kürzerem Überleben beim Magenkarzinom ²⁷¹. Beim oralen Plattenepithelkarzinom entdeckten Kosunen et al. (2004) eine Verringerung der Hyaluronsäureexpression als signifikanten Prädiktor für eine ungünstigere Prognose ¹⁴³.

Erhöht sich die Anzahl der Tumorzellen im Bereich von 0–20 µm Entfernung zum nächstgelegenen Blutgefäß, so steigt der *hazard* auf 1,04. Verringert sich die Tumorzellzahl im Bereich von 20–40 µm Entfernung zum nächstangrenzenden Blutgefäß, so fällt der *hazard* auf 0,95. Somit lässt sich erkennen, dass mit steigender Tumorzellzahl bis zu einem Abstand von 40 µm zu einem benachbarten Blutgefäß die Prognose für den betreffenden Patienten signifikant schlechter wird.

Auch Kayser et al. (2003) sahen einen signifikant prognostischen Zusammenhang in der Verteilung der Tumorzellen zum nächstgelegenen Blutgefäß ¹⁰⁷. Im Jahre 1997 beschrieben Kayser et al. (1997) eine höhere Zelldichte und eine relativ höhere Anzahl proliferierender Tumorzellen im Bereich von 0–20 µm Entfernung zur Gefäßgrenze als prognostisch ungünstig ¹²⁸. Auch Szöke et al. (2005) berichteten von einer signifikanten Verschlechterung der Prognose bei einer Zunahme der Tumorzellen im Bereich von 0–20 µm Entfernung zum nächsten Gefäß ²⁴⁵. Kirkali et al. (2001) fanden in der Zunahme der Proliferationsaktivität in der multivariaten Analyse ebenfalls einen unabhängigen prognostischen Faktor beim Nierenzellkarzinom ¹³⁶. Somit lässt sich schließen, dass die Tumorzelldichte im Bereich von 0–40 µm Entfernung zum nächstangrenzenden Blutgefäß einen signifikanten Einfluss auf die Prognose des Bronchialkarzinompatienten hat.

5.7 Schlussfolgerungen

Unter Einbeziehung der computergestützten bildzytophotometrischen Strukturanalyse können die Ergebnisse dieser Arbeit dazu beitragen, zusätzliche prognoserelevante Informationen anhand immun- und lektinhistochemischer sowie vaskulärer Parameter zu definieren. Die ermittelten Prädiktoren können für bestimmte Patientengruppen entsprechende Therapiekonzepte und Nachsorgestrategien beeinflussen.

Es zeigten sich in der hier vorgelegten Studie deutlich signifikante prognoserelevante Faktoren unter den erfassten klinischen Parametern. Generell verfügen erkrankte Frauen über eine bessere Prognose als erkrankte Männer. Als prognostisch günstig kann die Diagnose eines Plattenepithelkarzinoms angesehen werden. Das Adenokarzinom hat eine relativ bessere Prognose als das großzellige Bronchialkarzinom. Prognostisch ungünstig sind das kleinzellige Bronchialkarzinom und ein positiver Nodalstatus sowie eine hohe Dichte an Tumorzellen in einem Abstand von bis zu 40 µm zu intratumoralen Blutgefäßen. Aufgrund der Bindung bzw. der Expression der eingesetzten Galektine konnten folgende Befunde ermittelt werden:

1. Patienten, deren primäre Bronchialkarzinomzellen Galektin-1 exprimieren, haben eine signifikant kürzere mediane Überlebenszeit. Wenn Tumorzellen von Patienten mit primärem Bronchialkarzinom die Fähigkeit besitzen, Galektin-3 zu binden, verkürzt sich die mediane Überlebenszeit signifikant.
2. Prognostisch ungünstig sind ein Entropiewert über 130,0 bei Galektin-3 exprimierenden und ein mittlerer Tumorzellabstand von mehr als 12,0 µm bei CG-16 bindenden Tumorzellen primärer Bronchialkarzinome.
3. Die multivariate Analyse zeigt für Männer gegenüber Frauen ein 1,8-fach höheres Sterberisiko. Liegt noch keine Lymphknotenmetastasierung vor (pN0-Stadium), so beträgt das Sterberisiko im Vergleich zu Patienten mit Lymphknotenmetastasierung (pN+) 0,47. Hinsichtlich der Diagnosestellung verringert sich das Sterberisiko beim Plattenepithelkarzinom um den Faktor 0,34 im Vergleich zum kleinzelligen Bronchialkarzinom. Bei den Patienten mit Adenokarzinom und großzelligem Bronchialkarzinom verringert sich das Risiko jeweils um den Faktor 0,51 bzw. 0,6. Eine zunehmende Dichte an Tumorzellen bis zu einem Abstand von 20 µm zu einem intratumoralen Blutgefäß bedeutet eine Verschlechterung der Prognose

um den Faktor 1,04. Darüber hinaus verringert sich das Sterberisiko bei einer abnehmenden Dichte der Tumorzellen im Bereich von 20–40 μm auf 95%. Für Patienten, deren Tumorzellen weder die Eigenschaft haben, Galektin-3 zu binden noch Galektin-3 zu exprimieren, verringert sich das Risiko um den Faktor 0,76 bzw. 0,78 ($p = 0,0928$). Letzteres zeigt lediglich ein statistisches Trendverhalten. Bei Tumoren, deren Zellen nicht die Eigenschaft haben, Hyaluronsäure zu binden, erhöht sich das Risiko um den Faktor 1,4.

6 Zusammenfassung

Quantitative Immun- und Lektinhistochemie sowie syntaktische Strukturanalyse von Tumorzellen und Gefäßen an Bronchialkarzinomresektaten

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden verschiedene klinische, immunhistochemische und morphometrische Parameter an einem Gesamtkollektiv von 494 Patienten mit primärem Bronchialkarzinom hinsichtlich ihrer prognostischen Relevanz untersucht. Das Patientenkollektiv setzte sich aus 242 Patienten der Thoraxklinik Heidelberg und 252 Patienten der Klinik für Chirurgie der Universitätsklinik in Szeged (Ungarn) zusammen. Es wurden die Präparate der operativ versorgten primären Bronchialkarzinome im R0-Stadium (kein Residualtumor nachweisbar) in einem Zeitraum von 01. 01. 1990 bis 31. 12. 1995 untersucht. Die Expression von Galektin-1 und -3 sowie heparinbindendem Lektin in den Tumorzellen wurde überprüft. Darüber hinaus wurde die Fähigkeit zur Bindung von Galektin-1, Galektin-3, CG-16 und Hyaluronsäure getestet. Intratumorale Endothelzellen wurden mithilfe eines gegen den von-Willebrand-Faktor gerichteten Antikörpers kenntlich gemacht. Die Ergebnisse der anschließenden syntaktischen Strukturanalyse wurden mit dem Ziel der Bestimmung prognostisch relevanter Faktoren hinsichtlich des Metastasierungsverhaltens und der Überlebenszeit statistisch untersucht und mittels eines multivariaten Regressionsmodells getestet. Die univariate Analyse zeigte eine günstige Prognose für die Patienten, deren Bronchialkarzinome nicht die Fähigkeit hatten, Galektin-3 zu binden sowie Galektin-1 zu exprimieren. Eine signifikant ungünstige Prognose ergab sich bei großen Zellabständen, hohem Entropiewert und Metastasierung von Tumorzellen in die Lymphknoten. Die multivariate Analyse zeigte, verglichen mit den anderen Zelltypen, eine relativ günstige Prognose für das Plattenepithelkarzinom und für Patienten, deren Tumorzellen nicht über die Fähigkeit verfügten, Galektin-3 zu binden und zu exprimieren. Für Männer ergab sich eine schlechtere Prognose als für Frauen. Prognostisch ungünstige Prädiktoren waren zudem: ein positiver Nodalstatus, das Vorhandensein eines kleinzelligen Bronchialkarzinoms, und wenn die Tumorzellen in Anwesenheit von Kalzium keine Hyaluronsäure binden konnten. Schließlich erwies sich eine zunehmende Dichte der Tumorzellen, die bis zu 40 µm von intratumoralen Blutgefäßen entfernt lagen, als unabhängiger Prädiktor.

Somit konnte in der vorliegenden Studie gezeigt werden, dass die computergestützte Bildzytophotometrie geeignet ist, erzeugte analytische Daten, die auf der Expression und Bindung von Galektinen beruhen, mit der Überlebenszeit von Patienten zu korrelieren. Demgemäß liefert die Analyse der Expression von Galektinen und ihrer Bindungsstellen für die Prognose von Patienten, die an einem Bronchialkarzinom erkrankt sind, zusätzliche wichtige Informationen.

6.1 Summary

Quantitative immuno- and lectin histochemistry as well as syntactic structure analysis of tumor cells and vessels in bronchial carcinoma resections

The retrospective study presented analyses various clinical, immunohistochemical and morphometric parameters of 494 surgically treated patients with primary lung cancer on R0-status to evaluate their prognostic relevance. This total number of patients consisted of 242 patients from the Thoraxklinik in Heidelberg (Germany) and of 252 patients from the Institute of Surgery, University of Szeged (Hungary), who stayed in hospital between January 1st, 1990 and December 31st, 1995. The expression of galectin-1, galectin-3 and heparin binding lectin of the tumor cells was verified. Additionally, the binding profile of galectin-1, galectin-3, CG-16 and hyaluronic acid to tumor cells was investigated. Intratumoral endothelial cells were identified by applying antibodies against the factor VIII-related antigen. Statistical analysis of the results of the subsequent syntactical structure investigation was performed using a multivariate cox regression model to determine the prognostic relevance with regard to metastatic behavior and survival rate. The Kaplan-Meier model shows a favorable prognosis for the patients whose tumor cells were neither capable of binding galectin-3 nor of expressing galectin-1. Significantly unfavorable were large tumor cell distances, a high value of entropy and lymph node metastases. The multivariate analysis reveals a comparatively favorable prognosis for the squamous cell carcinoma and for patients, whose tumor cells are neither capable of binding galectin-3 nor of expressing galectin-3. Prognosis was worse for men than for women. Moreover, unfavorable predictors were: a positive lymph node status, small cell lung cancer and the inability of the tumor cells to bind hyaluronic acid in the presence of calcium. Eventually, an increased density of tumor cells which were localized up to 40 μ m from intratumoral blood vessels was proven as an unfavorable independent predictor. In conclusion, this study indicates that computer-assisted image analysis is a valuable tool to relate galectins' expression and binding to patients' survival. Therefore, the expression of galectins and their reactive sites are of prognostic relevance in bronchial carcinoma.

7 Verzeichnisse

7.1 Literaturverzeichnis

1. **Al Qteishat, A., Gaffney, J. J., Krupinski, J., Slevin, M.** Hyaluronan expression following middle cerebral artery occlusion in the rat. *Neuroreport* 17, 1111–1114 (2006).
2. **Alavanja, M. C. R., Brownson, R. C., Lubin, J. H., Berger, E., Chang, J., Boice, J. D.** Residential Radon Exposure and Lung Cancer Among Nonsmoking Women. *J Natl Cancer Inst* 86, 1829–1837 (1994).
3. **Allison, D. D., Grande-Allen, K. J.** Review. Hyaluronan: a powerful tissue engineering tool. *Tissue Eng* 12, 2131–2140 (2006).
4. **Almkvist, J., Karlsson, A.** Galectins as inflammatory mediators. *Glycoconj J* 19, 575–581 (2004).
5. **Amzel, L. M., Poljak, R. J.** Three-dimensional structure of immunoglobulins. *Annu Rev Biochem* 48, 961–997 (1979).
6. **André, S., Kojima, S., Yamazaki, N., Fink, C., Kaltner, H., Kayser, K., Gabius, H.-J.** Galectins-1 and -3 and their ligands in tumor biology. Non-uniform properties in cell-surface presentation and modulation of adhesion to matrix glycoproteins for various tumor cell lines, in biodistribution of free and liposome-bound galectins and in their expression by breast and colorectal carcinomas with/without metastatic propensity. *J Cancer Res Clin Oncol* 125, 461–474 (1999).
7. **Ashwell, G., Harford, J.** Carbohydrate-specific receptors of the liver. *Annu Rev Biochem* 51, 531–554 (1982).
8. **Ashwell, G., Morell, A. G.** The role of surface carbohydrates in the hepatic recognition and transport of circulating glycoproteins. *Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol* 41, 99–128 (1974).
9. **Baldwin, T. J., Fazeli, M. S., Doherty, P., Walsh, F. S.** Elucidation of the molecular actions of NCAM and structurally related cell adhesion molecules. *J Cell Biochem* 61, 502–513 (1996).
10. **Barondes, S. H., Cooper, D. N., Gitt, M. A., Leffler, H.** Galectins. Structure and function of a large family of animal lectins. *J Biol Chem* 269, 20807–20810 (1994).
11. **Barth, J., Uebelhoer, M.** Mechanismen Asbest-induzierter Erkrankungen der Lunge und Pleura. *Dtsch med Wschr* 119, 886–891 (1994).
12. **Barthlen, W., Präuer, H. W., Hölzel, D., Schubert-Fritschle, G.** [Actuarial survival and prognostic factors of bronchial cancer]. *Langenbecks Arch Chir* 378, 26–31 (1993).
13. **Barthlen, W., Präuer, H.W., Hölzel, D., Schubert-Fritschle, G.** Überlebenswahrscheinlichkeit und prognostische Faktoren des Bronchialkarzinoms. *Langenbecks Arch Chir* 378, 26–31 (1993).
14. **Basha, S. M., Roberts, R. M.** The Glycoproteins of Plant Seeds : ANALYSIS BY TWO-DIMENSIONAL POLYACRYLAMIDE GEL ELECTROPHORESIS AND BY THEIR LECTIN-BINDING PROPERTIES. *Plant Physiol* 67, 936–939 (1981).

15. **Baum, L. G., Blackall, D. P., Arias-Magallano, S., Nanigian, D., Uh, S. Y., Browne, J. M., Hoffmann, D., Emmanouilides, C. E., Territo, M. C., Baldwin, G. C.** Amelioration of graft versus host disease by galectin-1. *Clin Immunol* 109, 295–307 (2003).
16. **Baumhäkel, J.-D., Kayser, K., Kaiman, E., Kos, J., Lah, T. T., Spiess, E., Ebert, W., Fiehn, W., Werle, B.** Histological and thermodynamic features of cathepsin B positive tumors of non small cell lung cancer obtained by syntactic structure analysis. *Elect J Pathol Histol* 7, 011–006 (2001).
17. **Bazzoni, G., Martinez Estrada, O., Dejana, E.** Molecular structure and functional role of vascular tight junctions. *Trends Cardiovasc Med* 9, 147–152 (1999).
18. **Becker, N., Wahrendorf, J.** *Krebsatlas der Bundesrepublik Deutschland 1981–1990, Fortschreibung im Internet: 14.06.2007* www.krebsatlas.de, <http://www.dkfz.de/de/krebsatlas/gesamt/organ.html> (Springer, Berlin Heidelberg New York, 1998).
19. **Benhamou, S.** Cancers related to tobacco smoking. *Rev Prat* 43, 1214–1217 (1993).
20. **Berger, E. G., Buddecke, E., Kamerling, J. P., Kobata, A., Paulson, J. C., Vliegenthart, J. F.** Structure, biosynthesis and functions of glycoprotein glycans. *Experientia* 38, 1129–1162 (1982).
21. **Bernet, F., Brodbeck, R., Guenin, M. O., Schupfer, G., Habicht, J. M., Stulz, P. M., Carrel, T. P.** Age does not influence early and late tumor-related outcome for bronchogenic carcinoma. *Ann Thorac Surg* 69, 913–918 (2000).
22. **Bertz, J., Hentschel, S., Stabenow, R., Giersiepen, K., Kaatsch, P., Stegmaier, C., Haberland, J., Katalinic, A., Ziegler, H.,** *Krebs in Deutschland. 5. überarbeitete, aktualisierte Ausgabe* (Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. und das RKI., Saarbrücken, 2006).
23. **Bevilacqua, M. P., Nelson, R. M.** Selectins. *J Clin Invest* 91, 379–387 (1993).
24. **Bischoff, J.** Cell adhesion and angiogenesis. *J Clin Invest* 100, S37–39 (1997).
25. **Böcking, A.** [Cytophotometric and automated cytodiagnosis]. *Microsc Acta Suppl* 6, 91–102 (1983).
26. **Böcking, A., Adler, C. P., Common, H. H., Hilgarth, M., Granzen, B., Auffermann, W.** Algorithm for a DNA-cytophotometric diagnosis and grading of malignancy. *Anal Quant Cytol* 6, 1–8 (1984).
27. **Böhm, N., Sandritter, W.** DNA in human tumors: a cytophotometric study. *Curr Top Pathol* 60, 152–219 (1975).
28. **Bollobas, B.** *Graph Theory: An Introductory course* (Springer Verlag, New York Heidelberg Berlin, 1979).
29. **Borselli, C., Oliviero, O., Battista, S., Ambrosio, L., Netti, P. A.** Induction of directional sprouting angiogenesis by matrix gradients. *J Biomed Mater Res A* 80, 297–305 (2007).
30. **Böttger, T., Störkel, S., Stöckle, M., Wahl, W., Heintz, A., Jungenheimer, M., Effenberger-Kim, O., Vinh, T., Junginger, T.** Bildanalytische DNS-Cytometrie zur Prognosebeurteilung nach Oesophaguscarcinomresektion. *Chirurg* 62, 467–473 (1991).
31. **Boyd, W. C., Shapleigh, E., McMaster, M.** Immunochemical behavior of a plant agglutinin (lectin). *Arch Biochem* 55, 226–234 (1955).

32. **Boyd, W. C., Slapeigh, E.** Specific precipitating activity of plant agglutinins (lectins). *Science* 119, 419 (1954).
33. **Branscheid, D., Beqiri, S., Vogt-Moykopf, I.** Chirurgische Behandlung des Bronchialkarzinoms. *Internist* 35, 751–754 (1994).
34. **Brinkhuis, M., Meijer, G. A., van Diest, P. J., Schuurmans, L. T., Baak, J. P.** Minimum Spanning Tree Analysis in Advanced Ovarian Carcinoma – An Investigation of Sampling Methodes, Reproducibility and Correlation with Histologie Grade. *Anal Quant Cytol Histol* 19, 194–201 (1997).
35. **Brummendorf, T., Rathjen, F. G.** Cell adhesion molecules 1: immunoglobulin superfamily. *Protein Profile* 2, 963–1108 (1995).
36. **Buccheri, G., Ferrigno, D.** Prognostic factors. *Hematol Oncol Clin North Am* 18, 187–201 (2004).
37. **Bülzebruck, H., Drings, P., Kayser, K., Schulz, V., Tuengerthal, S., Vogt-Moykopf, I.** Classification of lung cancer: first experiences with the new TNM classification (4th edition). *Eur Respir J* 4, 1197–1206 (1991).
38. **Califice, S., Castronovo, V., Van Den Brule, F.** Galectin-3 and cancer (Review). *Int J Oncol* 25, 983–992 (2004).
39. **Cangir, A. K., Kutlay, H., Akal, M., Gungor, A., Özdemir, N., Akay, H.** Prognostic value of tumor size in non-small cell lung cancer larger than five centimeters in diameter. *Lung Cancer* 46, 325–331 (2004).
40. **Caron, M., Bladier, D., Joubert, R.** Soluble galactoside-binding vertebrate lectins: a protein family with common properties. *Int J Biochem* 22, 1379–1385 (1990).
41. **Chatkin, J. M., Abreu, C. M., Fritscher, C. C., Wagner, M. B., Pinto, J. A.** Is there a gender difference in non-small cell lung cancer survival? *Gend Med* 1, 41–47 (2004).
42. **Choi, Y. S., Shim, Y. M., Kim, K., Kim, J.** Pattern of recurrence after curative resection of local (stage I and II) non-small cell lung cancer: difference according to the histologic type. *J Korean Med Sci* 19, 674–676 (2004).
43. **Churg, A.** in *Pathology of the lung*, 311–423 (Thurlbeck, W. M., ed.) (1988).
44. **Crocker, P.R., Feizi, T.** Carbohydrate recognition systems: functional triads in cell-cell interactions. *Curr Opin Struct Biol* 6, 679–691 (1996).
45. **Cunningham, B. A., Hemperly, J. J., Hopp, T. P., Edelman, G. M.** Favin versus concanavalin A: Circularly permuted amino acid sequences. *Proc Natl Acad Sci U S A* 76, 3218–3222 (1979).
46. **Dahms, N. M., Hancock, M. K.** P-type lectins. *Biochim Biophys Acta* 1572, 317–340 (2002).
47. **Daroqui, C. M., Ilarregui, J. M., Rubinstein, N., Salatino, M., Toscano, M. A., Vazquez, P., Bakin, A., Puricelli, L., Bal de Kier Joffe, E., Rabinovich, G. A.** Regulation of galectin-1 expression by transforming growth factor beta1 in metastatic mammary adenocarcinoma cells: implications for tumor-immune escape. *Cancer Immunol Immunother* 56, 491–499 (2007).
48. **De Stefani, E., Correa, P., Fierro, L., Fontham, E. T. H., Chen, V., Zavala, D.** The effect of Alcohol on the Risk of Lung Cancer in Uruguay. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2, 21–26 (1993).
49. **Devouassoux-Shisheboran, M., Deschildre, C., Mauduit, C., Berger, G., Mejean-Lebreton, F., Bouvier, R., Droz, J. P., Fenichel, P., Benahmed, M.** Expression of galectin-3 in gonads and gonadal sex cord stromal and germ cell tumors. *Oncol Rep* 16, 335–340 (2006).

-
50. **Dienemann, H., Hoffmann, H., Mewes, A., Müller, C., Schildberg, F. W.** Erweiterte Resektionen bei Bronchialkarzinomen: Komplikationen und Spätergebnisse. *Zentralbl Chir* 118, 539–542 (1993).
 51. **Dienemann, H., Hoffmann, H., Mewes, A., Müller, C., Schildberg, F. W.** [Extended resections in bronchial cancer: complications and late results]. *Zentralbl Chir* 118, 539–542 (1993).
 52. **Dodd, R. B., Drickamer, K.** Lectin-like proteins in model organisms: implications for evolution of carbohydrate-binding activity. *Glycobiology* 11, 71R–79R (2001).
 53. **Drickamer, K., Taylor, M. E.** Biology of animal lectins. *Annu Rev Cell Biol* 9, 237–264 (1993).
 54. **Drings, P.** *Strategie der Diagnostik und des Stagings* (Drings, P., Vogt-Moykopf, I., Hrsg.) (Springer, Berlin Heidelberg New York, 1991).
 55. **Endo, K., Kohnoe, S., Tsujita, E., Watanabe, A., Nakashima, H., Baba, H., Maehara, Y.** Galectin-3 expression is a potent prognostic marker in colorectal cancer. *Anticancer Res* 25, 3117–3121 (2005).
 56. **Feizi, T.** Demonstration by monoclonal antibodies that carbohydrate structures of glycoproteins and glycolipids are onco-developmental antigens. *Nature* 314, 53–57 (1985).
 57. **Folkman, J., D'Amore, P. A.** Blood vessel formation: what is its molecular basis? *Cell* 87, 1153–1155 (1996).
 58. **Fontanini, G., Lucchi, M., Vignati, S., Mussi, A., Ciardiello, F., De Laurentiis, M., De Placido, S., Basolo, F., Angeletti, C. A., Bevilacqua, G.** Angiogenesis as a prognostic indicator of survival in non-small-cell lung carcinoma: a prospective study. *J Natl Cancer Inst* 89, 881–886 (1997).
 59. **Fransson, L.A.** in *The Oligosaccharides* (Aspinall, G. O., ed.) (Academic Press, New York, 1985).
 60. **Freeman, S. D., Kelm, S., Barber, E. K., Crocker, P. R.** Characterization of CD33 as a new member of the sialoadhesin family of cellular interaction molecules. *Blood* 85, 2005–2012 (1995).
 61. **Fritz, P., Seizer-Schmidt, R., Murdter, T. E., Kroemer, H. K., Aulitzky, W., André, S., Gabius, H.-J., Friedel, G., Toomes, H., Siegle, I.** Ligands for Viscum album agglutinin and galectin-1 in human lung cancer: is there any prognostic relevance? *Acta Histochem* 101, 239–253 (1999).
 62. **Fritzsche, J., Hunerbein, I., Schumacher, G., Alban, S., Ludwig, R., Gille, J., Bendas, G.** *In vitro* investigation on the selectin binding mechanisms in tumor cell metastasis and their inhibition by heparin. *Int J Clin Pharmacol Ther* 43, 570–572 (2005).
 63. **Fukumori, T., Oka, N., Takenaka, Y., Nangia-Makker, P., Elsamman, E., Kasai, T., Shono, M., Kanayama, H. O., Ellerhorst, J., Lotan, R., Raz, A.** Galectin-3 regulates mitochondrial stability and antiapoptotic function in response to anticancer drug in prostate cancer. *Cancer Res* 66, 3114–3119 (2006).
 64. **Fukumori, T., Takenaka, Y., Yoshii, T., Kim, H. R., Hogan, V., Inohara, H., Kagawa, S., Raz, A.** CD29 and CD7 mediate galectin-3-induced type II T-cell apoptosis. *Cancer Res* 63, 8302–8311 (2003).
 65. **Gabius, H.-J.** Animal lectins. *Eur J Biochem* 243, 543–576 (1997).

66. **Gabius, H.-J.** Concepts of tumor lectinology. *Cancer Invest* 15, 454–464 (1997).
67. **Gabius, H.-J.** Glycohistochemistry: the why and how of detection and localization of endogenous lectins. *Anat Histol Embryol* 30, 3–31 (2001).
68. **Gabius, H.-J.** Special Issue on Animal Lectins. *Biochim Biophys Acta* 1572, 163–434 (2002).
69. **Gabius, H.-J., Siebert, H.-C., André, S., Jimenez-Barbero, J., Rudiger, H.** Chemical biology of the sugar code. *Chembiochem* 5, 740–764 (2004).
70. **Gabius, H.-J., André, S., Gunsenhäuser, I., Kaltner, H., Kayser, G., Kopitz, J., Lahm, H., Harms, D., Szymas, J., Kayser, K.** Association of galectin-1– but not galectin-3-dependent parameters with proliferation activity in human neuroblastomas and small cell lung carcinomas. *Anticancer Res* 22, 405–410 (2002).
71. **Gabius, H.-J., André, S., Kaltner, H., Siebert, H.-C.** The sugar code: functional lectinomics. *Biochim Biophys Acta* 1572, 165–177 (2002).
72. **Gabius, H.-J., Kayser, K.** Elucidation of similarities of sugar receptor (lectin) expression of human lung metastases from histogenetically different types of primary tumors. *Anticancer Res* 9, 1599–1604 (1989).
73. **Gabius, H.-J., Kayser, K., Gabius, S.** Protein-carbohydrate recognition. Foundation and medical application with illustrations of tumor lectin studies. *Naturwissenschaften* 82, 533–543 (1995).
74. **Geisler, L. S.** *Prävention* (Geisler, L. S., Hrsg.) (Verlag für angewandte Wissenschaften, München, 1986).
75. **Geisler, L. S.** *Asbestos* (Dail, D. H., Hammar, S. P., eds.) (Springer, Berlin Heidelberg New York, 1988).
76. **Gelb, A. B., Sudilovsky, D., Wu, C. D., Weiss, L. M., Medeiros, L. J.** Appraisal of intratumoral microvessel density, MIB-1 score, DNA content, and p53 protein expression as prognostic indicators in patients with locally confined renal cell carcinoma. *Cancer* 80, 1768–1775 (1997).
77. **Gorelik, E., Galili, U., Raz, A.** On the role of cell surface carbohydrates and their binding proteins (lectins) in tumor metastasis. *Cancer Metastasis Rev* 20, 245–277 (2001).
78. **Gorski, A.** The role of cell adhesion molecules in immunopathology. *Immunol Today* 15, 251–255 (1994).
79. **Gotte, M., Yip, G. W.** Heparanase, hyaluronan, and CD44 in cancers: a breast carcinoma perspective. *Cancer Res* 66, 10233–10237 (2006).
80. **Greenberg, S. D.** in *Pulmonary Pathology* (Dail, D. H., Hammar, S. P., eds.) 628–635 (Springer Berlin Heidelberg New York, 1988).
81. **Haenselt, V., Wilde, J.** *Bronchialkarzinome: Ätiologie – Prävention – Diagnostik – Therapie* (Wilde, J., Hrsg.) (Barth, Leipzig, 1987).
82. **Hanahan, D., Folkman, J.** Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. *Cell* 86, 353–364 (1996).
83. **Harley, R. A.** *Tobacco* (Dail, D. H., Hammar, S. P., eds.) (Springer, Berlin Heidelberg New York, 1994).
84. **Harpole, D. H., Jr., Richards, W. G., Herndon, J. E., 2nd, Sugarbaker, D. J.** Angiogenesis and molecular biologic substaging in patients with stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 61, 1470–1476 (1996).
85. **Harrison, F. L.** Soluble vertebrate lectins: ubiquitous but inscrutable proteins. *J Cell Sci* 100 (Pt 1), 9–14 (1991).

86. **Hei, T. K., Piao, C. Q., Willey, J. C., Thomas, S., Hall, E. J.** Malignant transformation of human bronchial epithelial cells by radon-stimulated α -particles. *Carcinogenesis* 15, 431–437 (1994).
87. **Heldin, P.** Importance of hyaluronan biosynthesis and degradation in cell differentiation and tumor formation. *Braz J Med Biol Res* 36, 967–973 (2003).
88. **Henderson, N. C., Mackinnon, A. C., Farnworth, S. L., Poirier, F., Russo, F. P., Iredale, J. P., Haslett, C., Simpson, K. J., Sethi, T.** Galectin-3 regulates myofibroblast activation and hepatic fibrosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103, 5060–5065 (2006).
89. **Hierabayashi, J.** in *Glycosciences: status and perspectives* (Gabius, H.-J., Gabius, S., eds.) 355–368 (Chapman & Hall, Weinheim, 1997).
90. **Hobson, B., Denekamp, J.** Endothelial proliferation in tumours and normal tissues: continuous labelling studies. *Br J Cancer* 49, 405–413 (1984).
91. **Horch, R.** [Bronchial carcinomas. The significance of tobacco smoking for development of cancer]. *Versicherungsmedizin* 45, 191–194 (1993).
92. **Horst, K.** Untersuchungen zur biologischen Funktion der Glycostrukturen auf CEACAM1(CD66a) <http://www.sub.uni-hamburg.de/opus/volltexte/1999/130/>. (2000).
93. **Horwitz, A. F., Hunter, T.** Cell adhesion: integrating circuitry. *Trends Cell Biol* 6, 460–461 (1996).
94. **Hyers, T. M., Ohar, J. M., Crim, C.** Clinical controversies in asbestos-induced lung diseases. *Semin Diagn Pathol* 9, 97–101 (1992).
95. **Hynes, R. O.** Integrins: versatility, modulation, and signaling in cell adhesion. *Cell* 69, 11–25 (1992).
96. **Ichinose, Y., Kato, H., Koike, T., Tsuchiya, R., Fujisawa, T., Shimizu, N., Watanabe, Y., Mitsudomi, T., Yoshimura, M., Tsuboi, M.** Completely resected stage IIIA non-small cell lung cancer: the significance of primary tumor location and N2 station. *J Thorac Cardiovasc Surg* 122, 803–808 (2001).
97. **Inoue, M., Miyoshi, S., Yasumitsu, T., Mori, T., Iuchi, K., Maeda, H., Matsuda, H.** Surgical results for small cell lung cancer based on the new TNM staging system. Thoracic Surgery Study Group of Osaka University, Osaka, Japan. *Ann Thorac Surg* 70, 1615–1619 (2000).
98. **Inoue, M., Sawabata, N., Takeda, S., Ohta, M., Ohno, Y., Maeda, H.** Results of surgical intervention for p-stage IIIA (N2) non-small cell lung cancer: acceptable prognosis predicted by complete resection in patients with single N2 disease with primary tumor in the upper lobe. *J Thorac Cardiovasc Surg* 127, 1100–1106 (2004).
99. **Jemal, A., Murray, T., Ward, E., Samuels, A., Tiwari, R. C., Ghafoor, A., Feuer, E. J., Thun, M. J.** Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 55, 10–30 (2005).
100. **Kabat, G. C.** Recent developments in the epidemiology of lung cancer. *Semin Surg Oncol* 9, 73–79 (1993).
101. **Kaltner, H., Seyrek, K., Heck, A., Sinowatz, F., Gabius, H.-J.** Galectin-1 and galectin-3 in fetal development of bovine respiratory and digestive tracts. Comparison of cell type-specific expression profiles and subcellular localization. *Cell Tissue Res* 307, 35–46 (2002).
102. **Kaltner, H., Stierstorfer, B.** Animal lectins as cell adhesion molecules. *Acta Anat (Basel)* 161, 162–179 (1998).

-
103. **Kaplan, E. L., Meier, P.** Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 53, 447–454 (1958).
 104. **Karjalainen, A., Anttila, S., Vanhala, E., Vainio, H.** Asbestos exposure and the risk of lung cancer in a general urban population. *Scand J Work Environ Health* 20, 243–250 (1994).
 105. **Kasai, K., Hirabayashi, J.** Galectins: a family of animal lectins that decipher glycocodes. *J Biochem (Tokyo)* 119, 1–8 (1996).
 106. **Katalinic, A.** [Population-based cancer registration in Germany. Essentials and perspectives]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 47, 422–428 (2004).
 107. **Kayser, G., Baumhäkel, J.-D., Szöke, T., Trojan, I., Riede, U., Werner, M., Kayser, K.** Vascular diffusion density and survival of patients with primary lung carcinomas. *Virchows Arch* 442, 462–467 (2003).
 108. **Kayser, K.** *Height and Weight in Human Beings. Autopsy Report.* (Kayser, K., ed.) 127 (Verlag für angewandte Wissenschaften, München, 1987).
 109. **Kayser, K.** *Syntaktische Strukturanalyse in der Histopathologie* (Burger, G., Oberholzer, M., Gössner, W., Hrsg.) (Springer, Berlin Heidelberg New York, 1988).
 110. **Kayser, K.** *Analytical Lung Pathology* (Springer-Verlag Berlin and Heidelberg GmbH & Co. KG, Heidelberg, Berlin, 1992).
 111. **Kayser, K.** *Respiratory disease* (Cree, I. A., ed.) (Chapman & Hall, London Weinheim New York, 1997).
 112. **Kayser, K., Altiner, M., Dienemann, H., Gabius, H.-J.** Changes during the last decade in clinical parameters of operated lung carcinoma patients of a center for thoracic surgery and the prognostic significance of TNM, morphometric, cytometric, and glycohistochemical properties. *Thorac Cardiovasc Surg* 45, 196–199 (1997).
 113. **Kayser, K., Bach, S., Bülzebruck, H., Vogt-Moykopf, I., Probst, G.** Site, size, and tumour involvement of resected extrapulmonary lymph nodes in lung cancer. *J Surg Oncol* 43, 45–49 (1990).
 114. **Kayser, K., Bartels, S., Yoshida, Y., Fernandez-Britto, J., Gabius, H.-J.** Atherosclerosis-associated changes in the carbohydrate-binding capacities of smooth muscle cells of various human arteries. *Zentralbl Pathol* 139, 307–312 (1993).
 115. **Kayser, K., Berthold, S., Eichhorn, S., Kayser, C., Ziehms, S., Gabius, H.-J.** Application of attributed graphs in diagnostic pathology. *Anal Quant Cytol Histol* 18, 286–292 (1996).
 116. **Kayser, K., Biechele, U., Kayser, G., Dienemann, H., André, S., Bovin, N. V., Gabius, H.-J.** Pulmonary metastases of breast carcinomas: ligandohistochemical, nuclear, and structural analysis of primary and metastatic tumors with emphasis on period of occurrence of metastases and survival. *J Surg Oncol* 69, 137–146 (1998).
 117. **Kayser, K., Bovin, N. V., Korchagina, E. Y., Zeilinger, C., Zeng, F. Y., Gabius, H.-J.** Correlation of expression of binding sites for synthetic blood group A-, B- and H-trisaccharides and for sarcolectin with survival of patients with bronchial carcinoma. *Eur J Cancer* 30A, 653–657 (1994).
 118. **Kayser, K., Bülzebruck, H., Ebert, W., Merkle, N. M., Vogt-Moykopf, I.** Local tumor inflammation, lymph node metastasis, and survival of operated bronchus carcinoma patients. *J Natl Cancer Inst* 77, 77–81 (1986).

119. **Kayser, K., Fitzer, M., Bülzebruck, H., Bosslet, K., Drings, P.** TNM stage, immunohistology, syntactic structure analysis and survival in patients with small cell anaplastic carcinoma of the lung. *J Cancer Res Clin Oncol* 113, 473–480 (1987).
120. **Kayser, K., Gabius, H.-J.** Graph theory and the entropy concept in histochemistry. Theoretical considerations, application in histopathology and the combination with receptor-specific approaches. *Prog Histochem Cytochem* 32, 1–106 (1997).
121. **Kayser, K., Gabius, H.-J.** The application of thermodynamic principles to histochemical and morphometric tissue research: principles and practical outline with focus on the glycosciences. *Cell Tissue Res* 296, 443–455 (1999).
122. **Kayser, K., Hauck, E., André, S., Bovin, N. V., Kaltner, H., Banach, L., Lancaster, E., Gabius, H.-J.** Expression of endogenous lectins (galectins, receptors for ABH-epitopes) and the MIB-1 antigen in esophageal carcinomas and their syntactic structure analysis in relation to post-surgical tumor stage and lymph node involvement. *Anticancer Res* 21, 1439–1444 (2001).
123. **Kayser, K., Hoeft, D., Hufnagl, P., Caselitz, J., Zick, Y., André, S., Kaltner, H., Gabius, H.-J.** Combined analysis of tumor growth pattern and expression of endogenous lectins as a prognostic tool in primary testicular cancer and its lung metastases. *Histol Histopathol* 18, 771–779 (2003).
124. **Kayser, K., Kiefer, B., Merkle, N. M., Vollhaber, H. H.** Strukturelle Bildanalyse als diagnostisches Hilfsmittel in der Histopathologie. *TumorDiagnostik & Therapie* 7: 21–27 (1986).
125. **Kayser, K., Kremer, C., Tacke, M.** Integrated optical density and entropiefluss (current of entropy) in bronchial carcinoma. *In Vivo* 7, 387–391 (1993).
126. **Kayser, K., Liewald, F., Kremer, K., Tacke, M., Storck, M., Faber, P., Bonomi, P.** Alteration of integrated optical density and intercellular structure after induction chemotherapy and survival in lung carcinoma patients treated surgically. *Anal Quant Cytol Histol* 16, 18–24 (1994).
127. **Kayser, K., Nwoye, J. O., Kosjerina, Z., Goldmann, T., Vollmer, E., Kaltner, H., André, S., Gabius, H.-J.** Atypical adenomatous hyperplasia of lung: its incidence and analysis of clinical, glycohistochemical and structural features including newly defined growth regulators and vascularization. *Lung Cancer* 42, 171–182 (2003).
128. **Kayser, K., Richter, B., Stryciak, R., Gabius, H.-J.** Parameters derived from integrated nuclear fluorescence, syntactic structure analysis, and vascularization in human lung carcinomas. *Anal Cell Pathol* 15, 73–83 (1997).
129. **Kayser, K., Sandau, K., Bohm, G., Kunze, K. D., Paul, J.** Analysis of soft tissue tumors by an attributed minimum spanning tree. *Anal Quant Cytol Histol* 13, 329–334 (1991).
130. **Kayser, K., Sandau, K., Paul, J., Weisse, G.** An approach based on two-dimensional graph theory for structural cluster detection and its histopathological application. *J Microsc* 165 (Pt 2), 281–288 (1992).
131. **Kayser, K., Stute, H.** Minimum spanning tree, Voronoi's tessellation and Johnson-Mehl diagrams in human lung carcinoma. *Pathol Res Pract* 185, 729–734 (1989).
132. **Kayser, K., Stute, H.** Statische Zellkernparameter und syntaktische Strukturanalyse beim Bronchialkarzinom. *Verh Dtsch Ges Path* 76: 448 (1992).

133. **Kayser, K., Stute, H., Bubenzer, J., Paul, J.** Combined morphometrical and syntactic structure analysis as tools for histomorphological insight into human lung carcinoma growth. *Anal Cell Pathol* 2, 167–178 (1990).
134. **Kayser, K., Stute, H., Tacke, M.** Minimum spanning tree, integrated optical density and lymph node metastasis in bronchial carcinoma. *Anal Cell Pathol* 5, 225–234 (1993).
135. **Kayser, K. W., Bülzebruck, H., Merkle, N., Vogt-Moykopf, I.** Survival of operated bronchus carcinoma patients: a prospective study. *J Surg Oncol* 36, 84–92 (1987).
136. **Kirkali, Z., Yorukoglu, K., Ozkara, E., Kazimoglu, H., Mungan, U.** Proliferative activity, angiogenesis and nuclear morphometry in renal cell carcinoma. *Int J Urol* 8, 697–703 (2001).
137. **Knudson, W.** The role of CD44 as a cell surface hyaluronan receptor during tumor invasion of connective tissue. *Front Biosci* 3, d604–615 (1998).
138. **Kohnke-Godt, B., Gabius, H.-J.** Heparin-binding lectin from human placenta: purification and partial molecular characterization and its relationship to basic fibroblast growth factors. *Biochemistry* 28, 6531–6538 (1989).
139. **Kohnke-Godt, B., Gabius, H.-J.** Heparin-binding lectin from human placenta: further characterization of ligand binding and structural properties and its relationship to histones and heparin-binding growth factors. *Biochemistry* 30, 55–65 (1991).
140. **Kopitz, J., André, S., von Reitzenstein, C., Versluis, K., Kaltner, H., Pieters, R. J., Wasano, K., Kuwabara, I., Liu, F. T., Cantz, M., Heck, A. J., Gabius, H.-J.** Homodimeric galectin-7 (p53-induced gene 1) is a negative growth regulator for human neuroblastoma cells. *Oncogene* 22, 6277–6288 (2003).
141. **Kopitz, J., Russwurm, R., Kaltner, H., André, S., Dotti, C. G., Gabius, H.-J., Abad-Rodriguez, J.** Hippocampal neurons and recombinant galectins as tools for systematic carbohydrate structure-function studies in neuronal differentiation. *Brain Res Dev Brain Res* 153, 189–196 (2004).
142. **Köster, F.** DNA- und syntaktische Strukturanalyse primärer Bronchialkarzinome und klinische Daten zur Analyse prognoserelevanter Parameter – Eine prospektive Studie mit Relation zur Überlebenszeit. (1999).
143. **Kosunen, A., Ropponen, K., Kellokoski, J., Pukkila, M., Virtaniemi, J., Valtonen, H., Kumpulainen, E., Johansson, R., Tammi, R., Tammi, M., Nuutinen, J., Kosma, V. M.** Reduced expression of hyaluronan is a strong indicator of poor survival in oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 40, 257–263 (2004).
144. **Koyama, H., Hibi, T., Isogai, Z., Yoneda, M., Fujimori, M., Amano, J., Kawakubo, M., Kannagi, R., Kimata, K., Taniguchi, S., Itano, N.** Hyperproduction of Hyaluronan in Neu-Induced Mammary Tumor Accelerates Angiogenesis through Stromal Cell Recruitment: Possible Involvement of Versican/PG-M. *Am J Pathol* 170, 1086–1099 (2007).
145. **Langard, S.** Prevention of lung cancer through the use of knowledge on asbestos and other work-related causes – Norwegian experiences. *Scand J Work Environ Health* 20 Spec No, 100–107 (1994).
146. **Laubli, H., Stevenson, J. L., Varki, A., Varki, N. M., Borsig, L.** L-selectin facilitation of metastasis involves temporal induction of Fut7-dependent ligands at sites of tumor cell arrest. *Cancer Res* 66, 1536–1542 (2006).

147. **Le Marer, N., Hughes, R. C.** Effects of the carbohydrate-binding protein galectin-3 on the invasiveness of human breast carcinoma cells. *J Cell Physiol* 168, 51–58 (1996).
148. **Lee, P. N.** Environmental tobacco smoke and heart disease. *Jama* 267, 3284; author reply 3285–3286 (1992).
149. **Liu, F. T., Hsu, D. K., Zuberi, R. I., Kuwabara, I., Chi, E. Y., Henderson, W. R. Jr.** Expression and function of galectin-3, a beta-galactoside-binding lectin, in human monocytes and macrophages. *Am J Pathol* 147, 1016–1028 (1995).
150. **Liu, F. T., Patterson, R. J., Wang, J. L.** Intracellular functions of galectins. *Biochim Biophys Acta* 1572, 263–273 (2002).
151. **Lohr, M.** Vorkommen von Galektinen in den Gonanden der Maus – Untersuchungen unter Einbeziehung eines funktionellen Knock-out Modells für Galektin-3. (2005).
152. **Lordi, G. M., Reichman, L. B.** Pulmonary complications of asbestos exposure. *Am Fam Physician* 48, 1471–1477 (1993).
153. **Lubin, J. H., Steindorf, K.** Cigarette use and the estimation of lung cancer attributable to radon in the United States. *Radiat Res* 141, 79–85 (1995).
154. **Lucchi, M., Mussi, A., Fontanini, G., Faviana, P., Ribechini, A., Angeletti, C. A.** Small cell lung carcinoma (SCLC): the angiogenic phenomenon. *Eur J Cardiothorac Surg* 21, 1105–1110 (2002).
155. **Ludwig, R. J., Alban, S., Bistran, R., Boehncke, W. H., Kaufmann, R., Henschler, R., Gille, J.** The ability of different forms of heparins to suppress P-selectin function *in vitro* correlates to their inhibitory capacity on bloodborne metastasis *in vivo*. *Thromb Haemost* 95, 535–540 (2006).
156. **MacLennan, G. T., Bostwick, D. G.** Microvessel density in renal cell carcinoma: lack of prognostic significance. *Urology* 46, 27–30 (1995).
157. **Magnus, K., Engeland, A., Green, B. M., Haldorsen, T., Muirhead, C. R., Strand, T.** Residential radon exposure and lung cancer – an epidemiological study of Norwegian municipalities. *Int J Cancer* 58, 1–7 (1994).
158. **Martonen, T. B.** Deposition patterns of cigarette smoke in human airways. *Am Ind Hyg Assoc J* 53, 6–18 (1992).
159. **Mathieu, A., Saal, I., Vuckovic, A., Ransy, V., Vereerstraten, P., Kaltner, H., Gabius, H.-J., Kiss, R., Decaestecker, C., Salmon, I., Remmelink, M.** Nuclear galectin-3 expression is an independent predictive factor of recurrence for adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the lung. *Mod Pathol* 18, 1264–1271 (2005).
160. **Mattern, J., Koomagi, R., Volm, M.** Biological characterization of subgroups of squamous cell lung carcinomas. *Clin Cancer Res* 5, 1459–1463 (1999).
161. **Meert, A. P., Paesmans, M., Martin, B., Delmotte, P., Berghmans, T., Verdebout, J. M., Lafitte, J. J., Mascaux, C., Sculier, J. P.** The role of microvessel density on the survival of patients with lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Br J Cancer* 87, 694–701 (2002).
162. **Meijer, G. A., Belien, J. A., van Diest, P. J., Baak, J. P.** Origins of ... Image analysis in clinical pathology. *J Clin Pathol* 50, 365–370 (1997).
163. **Merkle, N. M., Drings, P., Kayser, K., Vogt-Moykopf, I.** Indikation und Ergebnisse der chirurgischen Behandlung des kleinzelligen Bronchialkarzinoms. *Langenbecks Arch Chir* 369, 557–560 (1986).

-
164. **Meyer, K., Palmer, J. W.** The polysaccharide of the vitreous humor. *J Biol Chem* 107, 629–634 (1934).
 165. **Meyer, T., Hart, I. R.** Mechanisms of tumour metastasis. *Eur J Cancer* 34, 214–221 (1998).
 166. **Miyazaki, J., Hokari, R., Kato, S., Tsuzuki, Y., Kawaguchi, A., Nagao, S., Itoh, K., Miura, S.** Increased expression of galectin-3 in primary gastric cancer and the metastatic lymph nodes. *Oncol Rep* 9, 1307–1312 (2002).
 167. **Mollo, F., Pira, E., Piolatto, G., Bellis, D., Burlo, P., Andreozzi, A., Bontempi, S., Negri, E.** Lung adenocarcinoma and indicators of asbestos exposure. *Int J Cancer* 60, 289–293 (1995).
 168. **Montreuil, J.** Primary structure of glycoprotein glycans: basis for the molecular biology of glycoproteins. *Adv Carbohydr Chem Biochem* 37, 157–223 (1980).
 169. **Moore, R., Doherty, D., Chamberlain, R., Khuri, F.** Sex differences in survival in non-small cell lung cancer patients 1974–1998. *Acta Oncol* 43, 57–64 (2004).
 170. **Morr, H.** *Tumoren* (Fabel, H., Hrsg.) (Urban & Schwarzenberg, München Wien Baltimore, 1989).
 171. **Morris, J. F.** Physiological changes due to age – Implications for respiratory drugtherapy. *Drugs Aging* 4, 207–220 (1994).
 172. **Morris, S., Ahmad, N., André, S., Kaltner, H., Gabius, H.-J., Brenowitz, M., Brewer, F.** Quaternary solution structures of galectins-1, -3, and -7. *Glycobiology* 14, 293–300 (2004).
 173. **Müller, K. M.** *Lungenbefunde und Rauchgewohnheiten – Pathologische Anatomie* (Geisler, L. S., Hrsg.) (1986).
 174. **Müller, K. M., Fisseler-Eckhoff, A.** *Pathologie der Lungentumoren* (Drings, P., Vogt-Moykopf, I., Hrsg.) (Springer, Berlin Heidelberg New York, 1998).
 175. **Müller, M.** *Chirurgie für Studium und Praxis* (Neumann, G., Hrsg.) (Medizinische Verlags- und Informationsdienste, Breisach, 1993).
 176. **Nagy, N., Legendre, H., Engels, O., André, S., Kaltner, H., Wasano, K., Zick, Y., Pector, J. C., Decaestecker, C., Gabius, H.-J., Salmon, I., Kiss, R.** Refined prognostic evaluation in colon carcinoma using immunohistochemical galectin fingerprinting. *Cancer* 97, 1849–1858 (2003).
 177. **Nakahara, S., Oka, N., Raz, A.** On the role of galectin-3 in cancer apoptosis. *Apoptosis* 10, 267–275 (2005).
 178. **Nangia-Makker, P., Baccarini, S., Raz, A.** Carbohydrate-recognition and angiogenesis. *Cancer Metastasis Rev* 19, 51–57 (2000).
 179. **Nangia-Makker, P., Honjo, Y., Sarvis, R., Akahani, S., Hogan, V., Pienta, K. J., Raz, A.** Galectin-3 induces endothelial cell morphogenesis and angiogenesis. *Am J Pathol* 156, 899–909 (2000).
 180. **Nangia-Makker, P., Nakahara, S., Hogan, V., Raz, A.** Galectin-3 in apoptosis, a novel therapeutic target. *J Bioenerg Biomembr* (2007).
 181. **Naruke, T.** Significance of lymph node metastases in lung cancer. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 5, 210–218 (1993).
 182. **Naruke, T., Suemasu, K., Ishikawa, S.** Lymph node mapping and curability at various levels of metastasis in resected lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 76, 832–839 (1978).

183. **Naruke, T., Tsuchiya, R., Kondo, H., Asamura, H.** Prognosis and survival after resection for bronchogenic carcinoma based on the 1997 TNM-staging classification: the Japanese experience. *Ann Thorac Surg* 71, 1759–1764 (2001).
184. **Neumann, G.** [Epidemiologic picture of bronchial cancer]. *Pneumologie* 47, 678–685 (1993).
185. **Nishi, Y., Sano, H., Kawashima, T., Okada, T., Kuroda, T., Kikkawa, K., Kawashima, S., Tanabe, M., Goto, T., Matsuzawa, Y., Matsumura, R., Tomioka, H., Liu, F. T., Shirai, K.** Role of galectin-3 in human pulmonary fibrosis. *Allergol Int* 56, 57–65 (2007).
186. **Oberholzer, M., Dalquen, P., Gössner, W., Heitz, P. U.** *Stereologie. Aufgaben, Möglichkeiten und Grenzen einer quantitativen Pathologie* (Burger, G., Oberholzer, M., Gössner, W., Hrsg.) (Springer, Berlin Heidelberg New York, 1988).
187. **O'Callaghan, J. F.** An alternative definition for 'Neighborhood of a point'. *IEEE Trans Comput* 24, 1121–1125 (1975).
188. **O'Driscoll, L., Linehan, R., Liang, Y. H., Joyce, H., Oglesby, I., Clynes, M.** Galectin-3 expression alters adhesion, motility and invasion in a lung cell line (DLKP), *in vitro*. *Anticancer Res* 22, 3117–3125 (2002).
189. **Ohannesian, D.W., Lotan, W.** in *Glycosciences: status and perspectives* (Gabijs, H.-J., Gabius, S., eds.) 459–469 (Chapman & Hall, Weinheim, 1997).
190. **Oka, N., Nakahara, S., Takenaka, Y., Fukumori, T., Hogan, V., Kanayama, H. O., Yanagawa, T., Raz, A.** Galectin-3 inhibits tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-induced apoptosis by activating Akt in human bladder carcinoma cells. *Cancer Res* 65, 7546–7553 (2005).
191. **Okada, K., Shimura, T., Suehiro, T., Mochiki, E., Kuwano, H.** Reduced galectin-3 expression is an indicator of unfavorable prognosis in gastric cancer. *Anticancer Res* 26, 1369–1376 (2006).
192. **Okada, M., Nishio, W., Sakamoto, T., Harada, H., Uchino, K., Tsubota, N.** Long-term survival and prognostic factors of five-year survivors with complete resection of non-small cell lung carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 126, 558–562 (2003).
193. **Okada, M., Sakamoto, T., Yuki, T., Mimura, T., Nitanda, H., Miyoshi, K., Tsubota, N.** Border between N1 and N2 stations in lung carcinoma: lessons from lymph node metastatic patterns of lower lobe tumors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 129, 825–830 (2005).
194. **Park, K., Kim, Y. S., Lee, G. Y., Nam, J. O., Lee, S. K., Park, R. W., Kim, S. Y., Kim, I. S., Byun, Y.** Antiangiogenic effect of bile acid acylated heparin derivative. *Pharm Res* 24, 176–185 (2007).
195. **Parodi, A. J.** Role of N-oligosaccharide endoplasmic reticulum processing reactions in glycoprotein folding and degradation. *Biochem J* 348 Pt 1, 1–13 (2000).
196. **Petersen, G. M.** Epidemiology, screening, and prevention of lung cancer. *Curr Opin Oncol* 6, 156–161 (1994).
197. **Pilette, C., Colinet, B., Kiss, R., André, S., Kaltner, H., Gabius, H.-J., Delos, M., Vaerman, J. P., Decramer, M., Sibille, Y.** Increased galectin-3 expression and intraepithelial neutrophils in small airways in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* (2007).

198. **Pirinen, R. T., Tammi, R. H., Tammi, M. I., Paakko, P. K., Parkkinen, J. J., Agren, U. M., Johansson, R. T., Viren, M. M., Tormanen, U., Soini, Y. M., Kosma, V. M.** Expression of hyaluronan in normal and dysplastic bronchial epithelium and in squamous cell carcinoma of the lung. *Int J Cancer* 79, 251–255 (1998).
199. **Plzak, J., Betka, J., Smetana, K., Jr., Chovanec, M., Kaltner, H., Andre, S., Kodet, R., Gabius, H.-J.** Galectin-3 - an emerging prognostic indicator in advanced head and neck carcinoma. *Eur J Cancer* 40, 2324–2330 (2004).
200. **Pneumologen, Bundesverband e.V.** (Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), Bundesverband der Pneumologen e.V. (BdP) <http://www.lungenaerzte-im-netz.de/lin/linkkrankheit/show.php3?p=1&id=100&nodeid=22#>, 03.07.2007).
201. **Pneumologen, Bundesverband e.V.** (Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), Bundesverband der Pneumologen e.V. (BdP) <http://www.lungenaerzte-im-netz.de/lin/linaktuell/show.php3?id=302&nodeid=18&nodeid=18&query=asbest>, 04.07.2007).
202. **Polak, J., Fuchs, B., Erban, J., Kubik, A.** [Bronchogenic carcinoma in women]. *Cas Lek Cesk* 129, 329–333 (1990).
203. **Port, J. L., Kent, M. S., Korst, R. J., Libby, D., Pasmantier, M., Altorki, N. K.** Tumor size predicts survival within stage IA non-small cell lung cancer. *Chest* 124, 1828–1833 (2003).
204. **Pritchard, A. J., Chatterjee, T., Wilkinson, M., Powe, D. G., Gray, T., Hewitt, R. E.** Evidence for a weak angiogenic response to human colorectal cancers. *Br J Cancer* 71, 1081–1086 (1995).
205. **Proctor, R. N.** *Blitzkrieg gegen den Krebs* (Klett-Cotta Verlag, Stuttgart, 2002, S. 206–210 und 377–379).
206. **Pschyrembel, W.** *Klinisches Wörterbuch* (Pschyrembel, W., Hrsg.) (de Gruyter, Berlin, New York, 1994).
207. **Puglisi, F., Minisini, A. M., Barbone, F., Intersimone, D., Aprile, G., Puppini, C., Damante, G., Paron, I., Tell, G., Piga, A., Di Loreto, C.** Galectin-3 expression in non-small cell lung carcinoma. *Cancer Lett* 212, 233–239 (2004).
208. **Rabinovich, G. A., Cumashi, A., Bianco, G. A., Ciavardelli, D., Iurisci, I., D'Egidio, M., Piccolo, E., Tinari, N., Nifantiev, N., Iacobelli, S.** Synthetic lactulose amines: novel class of anticancer agents that induce tumor-cell apoptosis and inhibit galectin-mediated homotypic cell aggregation and endothelial cell morphogenesis. *Glycobiology* 16, 210–220 (2006).
209. **Radzikowska, E., Glaz, P., Roszkowski, K.** Lung cancer in women: age, smoking, histology, performance status, stage, initial treatment and survival. Population-based study of 20 561 cases. *Ann Oncol* 13, 1087–1093 (2002).
210. **Remmele, W.** *Tiefe Luftwege und Lungen* (Remmele, W., Hrsg.) (Berlin Heidelberg New York, 1997).
211. **Reuter, G., Gabius, H.-J.** Eukaryotic glycosylation: whim of nature or multi-purpose tool? *Cell Mol Life Sci* 55, 368–422 (1999).
212. **Riede, U. N., Costabel, U.** *Respiratorisches System* (Riede, U. N., Werner, H. M., Schäfer, H. E., Hrsg.) (Thieme, Stuttgart New York, 2003).
213. **Rintoul, R. C., Sethi, T.** The role of extracellular matrix in small-cell lung cancer. *Lancet Oncol* 2, 437–442 (2001).

214. **Roberts, D. L., Weix, D. J., Dahms, N. M., Kim, J. J.** Molecular basis of lysosomal enzyme recognition: three-dimensional structure of the cation-dependent mannose 6-phosphate receptor. *Cell* 93, 639–648 (1998).
215. **Rodenacker, K., Chaudhuri, B. B., Bischoff, P., Gais, P., Jütting, U., Oberholzer, M., Gössner, W., Burger, G.** *Strukturbeschreibung und Merkmalsgewinnung in der Histometrie am Beispiel von Plattenepithelien* (Burger, G., Oberholzer, M., Gössner, W., Hrsg.) (Springer, Berlin Heidelberg New York, 1988).
216. **Rosado-de-Christenson, M. L., Templeton, P. A., Moran, C. A.** Bronchogenic carcinoma: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 14, 429–446; quiz 447–428 (1994).
217. **Rotzer, A., Nagel, W., Pommer, S., Sege, D.** [Results in surgery of bronchus carcinoma]. *Schweiz Med Wochenschr* 124, 936–939 (1994).
218. **Rudiger, H.** Plant lectins – more than just tools for glycoscientists: occurrence, structure, and possible functions of plant lectins. *Acta Anat (Basel)* 161, 130–152 (1998).
219. **Ruoslahti, E., Yamaguchi, Y., Hildebrand, A., Border, W. A.** Extracellular matrix/growth factor interactions. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 57, 309–315 (1992).
220. **Sakakura, Y., Hirabayashi, J., Oda, Y., Ohyama, Y., Kasai, K.** Structure of chicken 16-kDa beta-galactoside-binding lectin. Complete amino acid sequence, cloning of cDNA, and production of recombinant lectin. *J Biol Chem* 265, 21573–21579 (1990).
221. **Savani, R. C., Cao, G., Pooler, P. M., Zaman, A., Zhou, Z., DeLisser, H. M.** Differential involvement of the hyaluronan (HA) receptors CD44 and receptor for HA-mediated motility in endothelial cell function and angiogenesis. *J Biol Chem* 276, 36770–36778 (2001).
222. **Schachner, M.** Neural recognition molecules and synaptic plasticity. *Curr Opin Cell Biol* 9, 627–634 (1997).
223. **Schimming, R., Hlawitschka, M., Haroske, G., Eckelt, U.** Prognostic relevance of DNA image cytometry in oral cavity carcinomas. *Anal Quant Cytol Histol* 20, 43–51 (1998).
224. **Schmähl, D.** *Ätiologie des Bronchialkarzinoms* (Drings, P., Vogt-Moykopf, I., Hrsg.) (Springer, Berlin Heidelberg New York, 1991).
225. **Schwartz, J.** Particulate air pollution and chronic respiratory disease. *Environ Res* 62, 7–13 (1993).
226. **Scott, K., Weinberg, C.** Galectin-1: a bifunctional regulator of cellular proliferation. *Glycoconj J* 19, 467–477 (2004).
227. **Seidel, H. J.** *Arbeitsmedizin* (Reinhardt, G., Seidel, H. J., Sonntag, H. G., Gaus, W., Hingst, V., Mattern, R., Hrsg.) (Hippokrates, Stuttgart, 1991).
228. **Sengbusch, P.** in <http://www.biologie.uni-hamburg.de/b-online/d17/17h.htm> Lektine (Hamburg, 31.7.2003).
229. **Sharon, N., Lis, H.** in *Glycosciences: Status and Perspectives* (Gabius, H.-J., Gabius, S., eds.) 133–162 (Chapman & Hall, London-Weinheim, 1997).
230. **Sheikholeslam-Zadeh, R., Decaestecker, C., Delbrouck, C., Danguy, A., Salmon, I., Zick, Y., Kaltner, H., Hassid, S., Gabius, H.-J., Kiss, R., Choufani, G.** The levels of expression of galectin-3, but not of galectin-1 and galectin-8, correlate with apoptosis in human cholesteatomas. *Laryngoscope* 111, 1042–1047 (2001).

231. **Shimono, T., Hayashi, T., Kimura, M., Yada, I., Namikawa, S., Yuasa, H., Kusagawa, M.** Surgical treatment of primary lung cancer in patients less than 40 years of age. *J Clin Oncol* 12, 981–985 (1994).
232. **Sikora, J., Slodkowska, J., Kobos, J., Radamyski, A.** Tumor angiogenesis within lung adenocarcinomas and its correlation with metastasis. *Elec J Pathol Histol* 2, 961–902 (1996).
233. **Simon, J., Rosolova, H.** [Alcohol and health – friend or foe?]. *Cas Lek Cesk* 133, 338–342 (1994).
234. **Sinowatz, F., Plendl, J.** Heterogeneity of endothelial cells. *Elec J Pathol Histol* 2, 962–908 (1996).
235. **Slevin, M., Krupinski, J., Gaffney, J., Matou, S., West, D., Delisser, H., Savani, R. C., Kumar, S.** Hyaluronan-mediated angiogenesis in vascular disease: uncovering RHAMM and CD44 receptor signaling pathways. *Matrix Biol* 26, 58–68 (2007).
236. **Slodkowska, J., Sikora, J., Kobos, J., Radamyski, A., Kuca, P.** The clinicopathological assessment of proliferation, metastatic potential and angiogenesis of lung adenocarcinomas. *Elec J Pathol Histol* 2, 962–903 (1996).
237. **Society, American Cancer.** *Cancer Statistics 2006. A Presentation From the American Cancer Society, Cancer_Statistics_Combined_2006.ppt*, (American Cancer Society
http://www.cancer.org/docroot/PRO/content/PRO_1_1_Cancer_Statistics_2006_Presentation.asp, 02.07.2007).
238. **Society, American Cancer.** *Cancer Statistics 2007. A Presentation From the American Cancer Society, Cancer_Statistics_Combined_2007.ppt*, (American Cancer Society
http://www.cancer.org/docroot/PRO/content/PRO_1_1_Cancer_Statistics_2007_Presentation.asp, 28.06.2007).
239. **Sridhar, K. S., Raub, W. Jr., Duncan, R. C., Hilsenbeck, S., Richman, S. P.** Lung carcinoma in 1,336 patients. *Am J Clin Oncol* 14, 496–508 (1991).
240. **Stevenson, J. L., Choi, S. H., Varki, A.** Differential metastasis inhibition by clinically relevant levels of heparins – correlation with selectin inhibition, not antithrombotic activity. *Clin Cancer Res* 11, 7003–7011 (2005).
241. **Stierstorfer, B., Kaltner, H., Neumüller, C., Sinowatz, F., Gabius, H.-J.** Temporal and spatial regulation of expression of two galectins during kidney development of the chicken. *Histochem J* 32, 325–336 (2000).
242. **Strauss, G. M.** Prognostic markers in resectable non-small cell lung cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 11, 409–434 (1997).
243. **Stromblad, S., Cheresh, D. A.** Cell adhesion and angiogenesis. *Trends Cell Biol* 6, 462–468 (1996).
244. **Stuhlmeier, K. M.** Aspects of the biology of hyaluronan, a largely neglected but extremely versatile molecule. *Wien Med Wochenschr* 156, 563–568 (2006).
245. **Szöke, T., Kayser, K., Baumhäkel, J.-D., Trojan, I., Furak, J., Tiszlavicz, L., Eller, J., Boda, K.** Prognostic significance of microvascularization in cases of operated lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 27, 1106–1111 (2005).

246. **Szőke, T., Kayser, K., Baumhäkel, J.-D., Trojan, I., Furak, J., Tiszlavicz, L., Horvath, A., Szluha, K., Gabius, H.-J., André, S.** Prognostic significance of endogenous adhesion/growth-regulatory lectins in lung cancer. *Oncology* 69, 167–174 (2005).
247. **Takeda, S., Fukai, S., Komatsu, H., Nemoto, E., Nakamura, K., Murakami, M.** Impact of large tumor size on survival after resection of pathologically node negative (pN0) non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 79, 1142–1146 (2005).
248. **Takenaka, Y., Fukumori, T., Raz, A.** Galectin-3 and metastasis. *Glycoconj J* 19, 543–549 (2004).
249. **Teo, N. B., Shoker, B. S., Jarvis, C., Martin, L., Sloane, J. P., Holcombe, C.** Vascular density and phenotype around ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast. *Br J Cancer* 86, 905–911 (2002).
250. **Terayama, N., Terada, T., Nakanuma, Y.** A morphometric and immunohistochemical study on angiogenesis of human metastatic carcinomas of the liver. *Hepatology* 24, 816–819 (1996).
251. **Teymoortash, A., Pientka, A., Schrader, C., Tiemann, M., Werner, J. A.** Expression of galectin-3 in adenoid cystic carcinoma of the head and neck and its relationship with distant metastasis. *J Cancer Res Clin Oncol* 132, 51–56 (2006).
252. **Thijssen, V. L., Postel, R., Brandwijk, R. J., Dings, R. P., Nesmelova, I., Satijn, S., Verhofstad, N., Nakabeppu, Y., Baum, L. G., Bakkers, J., Mayo, K. H., Poirier, F., Griffioen, A. W.** Galectin-1 is essential in tumor angiogenesis and is a target for antiangiogenesis therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103, 15975–15980 (2006).
253. **Thomas, M., Junker, K.** [Oncogenes, differentiation markers and morphological criteria as prognostic parameters in non-small-cell bronchial carcinoma]. *Dtsch Med Wochenschr* 122, 1327–1331 (1997).
254. **Timoshenko, A. V., Gorudko, I. V., Maslakova, O. V., André, S., Kuwabara, I., Liu, F. T., Kaltner, H., Gabius, H.-J.** Analysis of selected blood and immune cell responses to carbohydrate-dependent surface binding of proto- and chimera-type galectins. *Mol Cell Biochem* 250, 139–149 (2003).
255. **TNM-Atlas, UICC.** *Illustrierter Leitfaden zur TNM/pTNM-Klassifikation maligner Tumoren* (Wittekind, C., Klimpfinger, M., Sobin, L. H., Hrsg.) (Springer Medizin, Heidelberg, 2005).
256. **Toone, E. J.** Structure and energetics of protein-carbohydrate complexes. *Curr Opin Cell Biol* 4, 719–728 (1994).
257. **Tracey, B. M., Feizi, T., Abbott, W. M., Carruthers, R. A., Green, B. N., Lawson, A. M.** Subunit molecular mass assignment of 14,654 Da to the soluble beta-galactoside-binding lectin from bovine heart muscle and demonstration of intramolecular disulfide bonding associated with oxidative inactivation. *J Biol Chem* 267, 10342–10347 (1992).
258. **Trombetta, E. S., Helenius, A.** Lectins as chaperones in glycoprotein folding. *Curr Opin Struct Biol* 8, 587–592 (1998).
259. **Tumorzentrum Freiburg.** *Empfehlungen zur standardisierten Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Bronchialkarzinoms* (2000).

-
260. **Tumorzentrum München.** *Tumoren der Lunge und des Mediastinums – Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge* (Schalhorn, A., Huber, R., Hrsg.) (W. Zuckschwerdt Verlag München Wien New York, München, 2003).
261. **Turner, G. A., Catterall, J. B.** Surface carbohydrates involved in the adhesive interactions of metastatic cells. *Biochem Soc Trans* 25, 234–241 (1997).
262. **Uhlenbruck, G., Solter, J., Janssen, E.** [New reaction mechanisms of C-reactive protein (CRP) and related proteins (author's transl)]. *J Clin Chem Clin Biochem* 19, 1201–1208 (1981).
263. **UICC.** *TNM classification of malignant tumors* (Urban & Schwarzenberg, 1997a).
264. **Vainio, H., Boffetta, P.** Mechanisms of the combined effect of asbestos and smoking in the etiology of lung cancer. *Scand J Work Environ Health* 20, 235–242 (1994).
265. **van den Brule, F. A., Waltregny, D., Liu, F. T., Castronovo, V.** Alteration of the cytoplasmic/nuclear expression pattern of galectin-3 correlates with prostate carcinoma progression. *Int J Cancer* 89, 361–367 (2000).
266. **van Diest, P. J., Kayser, K., Meijer, G. A., Baak, J. P.** Syntactic structure analysis. *Pathologica* 87, 255–262 (1995).
267. **Vaughn, D. E., Bjorkman, P. J.** The (Greek) key to structures of neural adhesion molecules. *Neuron* 16, 261–273 (1996).
268. **Vermeulen, P. B., Dirix, L. Y., Van Marck, E., Van Oosterom, A. T.** High endothelial cell proliferation index and high microvessel density in vascular hotspots suggest an active angiogenic process in human colorectal adenocarcinomas. *Angiogenesis Group. Br J Cancer* 74, 1506–1507 (1996).
269. **Vestweber, D., Blanks, J. E.** Mechanisms that regulate the function of the selectins and their ligands. *Physiol Rev* 79, 181–213 (1999).
270. **Visbal, A. L., Williams, B. A., Nichols, F. C., 3rd, Marks, R. S., Jett, J. R., Aubry, M. C., Edell, E. S., Wampfler, J. A., Molina, J. R., Yang, P.** Gender differences in non-small-cell lung cancer survival: an analysis of 4,618 patients diagnosed between 1997 and 2002. *Ann Thorac Surg* 78, 209–215; discussion 215 (2004).
271. **Vizoso, F. J., del Casar, J. M., Corte, M. D., Garcia, I., Corte, M. G., Alvarez, A., Garcia-Muniz, J. L.** Significance of cytosolic hyaluronan levels in gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 30, 318–324 (2004).
272. **Volm, M., Mattern, J., Samsel, B.** [The prevalence of cytostatic-resistant lung tumors in smokers]. *Dtsch Med Wochenschr* 116, 1303–1306 (1991).
273. **Voronoi, G.** Nouvelles applications des paramètres continus à la théorie des formes quadratiques, deuxièmes memoire: recherches sur les paralléloèdres primitifs. *J Reine Angew Math* 134, 188–287 (1902).
274. **Wagener, C.** *Molekulare Onkologie. Entstehung und Progression maligner Tumoren* (Wagener, C., Hrsg.) (Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1999).
275. **Watanabe, Y.** TNM classification for lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 9, 343–350 (2003).
276. **Wei, M., Tai, G., Gao, Y., Li, N., Huang, B., Zhou, Y., Hao, S., Zeng, X.** Modified heparin inhibits P-selectin-mediated cell adhesion of human colon carcinoma cells to immobilized platelets under dynamic flow conditions. *J Biol Chem* 279, 29202–29210 (2004).

-
277. **Wilde, J.** *Epidemiologie* (Wilde, J., Hrsg.) (Barth, Leipzig, 1987).
278. **Wolf, M., Havemann, K.** *Prognostische Faktoren und Therapiestrategie beim kleinzelligen und nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom* (Drings, P., Vogt-Moykopf, I., Hrsg.) (Springer, Berlin Heidelberg New York, 1998).
279. **Woodhouse, E. C., Chuaqui, R. F., Liotta, L. A.** General mechanisms of metastasis. *Cancer* 80, 1529–1537 (1997).
280. **Wu, A. M., Wu, J. H., Tsai, M. S., Kaltner, H., Gabius, H.-J.** Carbohydrate specificity of a galectin from chicken liver (CG-16). *Biochem J* 358, 529–538 (2001).
281. **Yamaoka, K., Ingendoh, A., Tsubuki, S., Nagai, Y., Sanai, Y.** Structural and functional characterization of a novel tumor-derived rat galectin-1 having transforming growth factor (TGF) activity: the relationship between intramolecular disulfide bridges and TGF activity. *J Biochem (Tokyo)* 119, 878–886 (1996).
282. **Yamaoka, K., Ohno, S., Kawasaki, H., Suzuki, K.** in *Lectins and glycobiology* (Gabius, H.-J., Gabius, S., eds.) 492–499 (Springer Publ. Co., Heidelberg, 1993).
283. **Yang, P., Allen, M. S., Aubry, M. C., Wampfler, J. A., Marks, R. S., Edell, E. S., Thibodeau, S., Adjei, A. A., Jett, J., Deschamps, C.** Clinical features of 5,628 primary lung cancer patients: experience at Mayo Clinic from 1997 to 2003. *Chest* 128, 452–462 (2005).
284. **Yang, Z. M., Wu, X. T., He, T., Da, M. X., Luo, T., Qian, K.** [Study on association between the expression of galectin- 3 and the peritoneal metastasis in gastric cancer]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi* 8, 151–154 (2005).
285. **Yu, M. K., Lee, D. Y., Kim, Y. S., Park, K., Park, S. A., Son, D. H., Lee, G. Y., Nam, J. H., Kim, S. Y., Kim, I. S., Park, R. W., Byun, Y.** Antiangiogenic and Apoptotic Properties of a Novel Amphiphilic Folate-Heparin-Lithocholate Derivative Having Cellular Internality for Cancer Therapy. *Pharm Res* (2007).
286. **Zeid, N. A., Müller, H. K.** Tobacco smoke induced lung granulomas and tumors: association with pulmonary Langerhans cells. *Pathology* 27, 247–254 (1995).
287. **Zöchbauer, S., Krajnik, G., Huber, H.** [Bronchial cancer—development, diagnosis, therapy, prognosis]. *Wien Klin Wochenschr* 106, 431–447 (1994).

7.2 Abbildungsverzeichnis

| | | |
|----------------------|---|-----|
| Abbildung 1: | Aufbau der Zellmembran (nach Thisbe K. Lindhorst, Spektrum der Wissenschaft, März 2000) in Anlehnung an das <i>fluid mosaic model</i> nach Singer und Nicolson 1972. Die Zellmembran besteht aus einer Phospholipid-Doppelschicht mit eingebetteten Proteinen (weitere Erläuterungen siehe Text). | 18 |
| Abbildung 2: | Schematische Darstellung dreier Glykanstrukturen auf N-Glykanen ¹⁶⁸ | 19 |
| Abbildung 3: | Beispiele einiger Säugetierlektine nach Drickamer und Taylor (1993). Dargestellt sind hier membrangebundene C-Typ-Säugetierlektine mit unterschiedlicher Anordnung ihrer CRDs. Von links nach rechts: Makrophagen-Mannose-Rezeptor, dann zwei Beispiele von Typ II-Endozytose-Rezeptoren (<i>“chicken hepatic lectin“</i> (CG-16) und Kupfferzellrezeptor) und L-Selektin ^{53,92} | 22 |
| Abbildung 4: | Schematische Darstellung der in dieser Studie untersuchten Lymphknoten nach dem Lymphknotenschema nach Naruke ¹⁸¹ | 63 |
| Abbildung 5: | Exemplarische Darstellung der Färbung des heparinbindenden Lektins der Tumorzellen eines Plattenepithelkarzinoms | 66 |
| Abbildung 6: | Die Darstellung der Gefäßendothelzellen erfolgte mit Antikörpern gegen Faktor VIII-assoziiertes-Antigen (Foto: K. Kayser)..... | 67 |
| Abbildung 7: | Färbeverhalten der einzelnen Tumorzelltypen bezogen auf den jeweiligen Marker | 81 |
| Abbildung 8: | Tumorzelldichte hinsichtlich der Entfernung zum nächstgelegenen Blutgefäß bezogen auf den jeweiligen Tumorzelltyp | 111 |
| Abbildung 9: | Tumorzelldichte hinsichtlich der Entfernung zum nächstgelegenen Blutgefäß bezogen auf den jeweiligen Marker ... | 112 |
| Abbildung 10: | Überlebensraten der (p)T-Stadien und deren schematische Darstellung..... | 116 |
| Abbildung 11: | Überlebensraten der (p)N-Stadien und deren schematische Darstellung..... | 117 |
| Abbildung 12: | Überlebensdiagramme des Befalls der Lymphknoten der rechten Lunge. Rot umrandete Grafiken zeigen signifikante Ergebnisse (signifikant: 2r, 4r, 9r; nicht signifikant: 8r). | 122 |
| Abbildung 13: | Überlebensdiagramme des Befalls der Lymphknoten der linken Lunge. Rot umrandete Grafiken zeigen signifikante Ergebnisse (signifikant: 2l, 4l, 8l). | 123 |

-
- Abbildung 14:** Überlebensdiagramme des Befalls der Lymphknoten der rechten und linken Lunge schematisch dargestellt. Rot umrandete Grafiken zeigen signifikante Ergebnisse (signifikant: 2l, 2r, 4l, 4r, 5l, 5r, 7r, 7l, 8l, 9r, 10l, 10r, 11l, 11r, 12l und 12r). 124
- Abbildung 15:** Überlebensdiagramme hinsichtlich positiver Nachweisreaktion der einzelnen Marker. Rot umrandete Grafiken zeigen signifikante Ergebnisse (signifikant: g1ak und g3b). 125

7.3 Tabellenverzeichnis

| | | |
|--------------------|--|----|
| Tabelle 1: | Erläuterung der verwendeten Abkürzungen für die untersuchten Lymphknoten* | 12 |
| Tabelle 2: | Erläuterung der verwendeten Abkürzungen für die berechneten Parameter der Strukturanalyse und der Immun- und Lektinhistochemie* | 13 |
| Tabelle 3: | Einteilung der Säugetierlektine in die einzelnen Gruppen (Gabius 2001) ⁶⁵ | 24 |
| Tabelle 4: | Funktionen tierischer Lektine nach Gabius 2001 ^{67,69,151} | 25 |
| Tabelle 5: | Die Mitglieder der Galektinfamilie beim Menschen und bei den Säugetieren (Gabius 2004)* | 28 |
| Tabelle 6: | Definition der pT-Stadien nach UICC 1997a, (T = Primärtumor) | 61 |
| Tabelle 7: | Definition der pN-Stadien nach UICC 1997a (N = Lymphknoten)..... | 61 |
| Tabelle 8: | Definition der pM-Stadien nach UICC 1997a (M = Fernmetastasen) | 62 |
| Tabelle 9: | Übersicht: Patienten, Diagnose, pT-Stadien, pN-Stadien | 72 |
| Tabelle 10: | Häufigkeitsverteilung der Tumortypen nach dem durchschnittlichen Alter der Patienten (getrennt nach Geschlecht und Herkunft) | 73 |
| Tabelle 11: | Tumoralage in Relation zu den pTN-Stadien..... | 74 |
| Tabelle 12: | Geschlechtsspezifische Verteilung der Tumoralage der Bronchialkarzinome..... | 74 |
| Tabelle 13: | Tumoralage in Relation zu den Tumorzelltypen | 75 |
| Tabelle 14: | Seitenverteilung der Tumorlokalisationen getrennt nach Geschlecht und Zelltyp (in Klammern sind die durch den Korrekturfaktor 1,25 ausgeglichenen Werte angegeben) | 75 |
| Tabelle 15: | Tumorlokalisation beider Landeskohorten (geschlechtsspezifisch)..... | 77 |
| Tabelle 16: | Volumina der vier Tumortypen | 77 |
| Tabelle 17: | pT-Stadien/pN-Stadien und Stadieneinteilung des Gesamtkollektivs nach UICC ²⁶³ | 78 |
| Tabelle 18: | pT-Stadien und pN-Stadien bezogen auf den Zelltyp | 78 |
| Tabelle 19: | pN-Stadien nach den Tumorzelltypen in Relation zur Tumoralage* | 79 |
| Tabelle 20: | Metastasierungsverhalten der Tumoren getrennt nach linker und rechter Lungenseite | 80 |
| Tabelle 21: | Metastasierungsverhalten nach befallenen Lungenanteilen, hier nicht nach Seitenzugehörigkeit unterschieden | 80 |
| Tabelle 22: | Relative Häufigkeit der Marker mit positiver Färbereaktion in Relation zu den einzelnen Tumorzelltypen..... | 82 |

| | | |
|--------------------|--|-----|
| Tabelle 23: | Relative Häufigkeit der Marker mit positiver Färbereaktion in Relation zu den pT-Stadien | 82 |
| Tabelle 24: | Relative Häufigkeit der Marker mit positiver Färbereaktion in Relation zu den pN-Stadien | 83 |
| Tabelle 25: | Relative Häufigkeit der Galektin-1 bindenden und der Galektin-1 exprimierenden Tumorzelltypen hinsichtlich der Verteilung auf die pT-Stadien | 84 |
| Tabelle 26: | Relative Häufigkeit der Galektin-3 bindenden und der Galektin-3 exprimierenden positiven Tumorzelltypen hinsichtlich der Verteilung auf die pT-Stadien | 85 |
| Tabelle 27: | Relative Häufigkeit der CG-16 bindenden Tumorzelltypen hinsichtlich der Verteilung auf die pT-Stadien..... | 86 |
| Tabelle 28: | Relative Häufigkeit der heparinbindendes Lektin exprimierenden Tumorzelltypen hinsichtlich der Verteilung auf die pT-Stadien | 87 |
| Tabelle 29: | Relative Häufigkeit der ohne Kalzium Hyaluronsäure bindenden und der mit Kalzium Hyaluronsäure bindenden Tumorzelltypen hinsichtlich ihrer Verteilung auf die pT-Stadien..... | 88 |
| Tabelle 30: | Relative Häufigkeit der Galektin-1 bindenden und der Galektin-1 exprimierenden positiven Tumorzelltypen hinsichtlich der Verteilung auf die pN-Stadien..... | 89 |
| Tabelle 31: | Relative Häufigkeit der Galektin-3 bindenden und der Galektin-3 exprimierenden positiven Tumorzelltypen hinsichtlich der Verteilung auf die pN-Stadien..... | 91 |
| Tabelle 32: | Relative Häufigkeit der CG-16 bindenden Tumorzelltypen hinsichtlich der Verteilung auf die pN-Stadien | 92 |
| Tabelle 33: | Relative Häufigkeit der heparinbindendes Lektin exprimierenden Tumorzelltypen hinsichtlich der Verteilung auf die pN-Stadien..... | 92 |
| Tabelle 34: | Relative Häufigkeit der ohne Kalzium Hyaluronsäure bindenden und der mit Kalzium Hyaluronsäure bindenden Tumorzelltypen hinsichtlich ihrer Verteilung auf die pN-Stadien | 93 |
| Tabelle 35: | Häufigkeit und kombiniertes Auftreten zweier Marker bei Tumorzellen bezogen auf das Gesamtkollektiv, n = 494 (100,0%)..... | 94 |
| Tabelle 36: | Relativer Flächenanteil der Galektin-1 bindenden Tumorzellen | 96 |
| Tabelle 37: | Relativer Flächenanteil der Galektin-1 exprimierenden Tumorzellen | 96 |
| Tabelle 38: | Relativer Flächenanteil der Galektin-3 bindenden Tumorzellen | 97 |
| Tabelle 39: | Relativer Flächenanteil der Galektin-3 exprimierenden Tumorzellen | 99 |
| Tabelle 40: | Relativer Flächenanteil der CG-16 bindenden Tumorzellen..... | 100 |
| Tabelle 41: | Relativer Flächenanteil der heparinbindendes Lektin exprimierenden Tumorzellen | 102 |

| | | |
|--------------------|---|-----|
| Tabelle 42: | Relativer Flächenanteil der Hyaluronsäure ohne Kalzium bindenden Tumorzellen..... | 103 |
| Tabelle 43: | Relativer Flächenanteil der Hyaluronsäure mit Kalzium bindenden Tumorzellen | 104 |
| Tabelle 44: | Ergebnisse der strukturanalytischen Blutgefäßuntersuchung | 105 |
| Tabelle 45: | Tumorzelldichte bezogen auf die Entfernung zum nächstangrenzenden Blutgefäß | 109 |
| Tabelle 46: | Im Log-Rank-Test signifikante Parameter hinsichtlich der Überlebenszeit | 114 |
| Tabelle 47: | Signifikanz des Lymphknotenbefalls | 117 |
| Tabelle 48: | Im Log-Rank-Test signifikante zytophotometrische Messparameter, NSCLC | 127 |
| Tabelle 49: | Ergebnisse der multivariaten Analyse von Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit | 130 |
| Tabelle 50: | Messparameter des Gesamtkollektivs | 202 |
| Tabelle 51: | Struktureller Vergleich der Galektin-1 bindenden Tumoren..... | 208 |
| Tabelle 52: | Struktureller Vergleich der Galektin-1 exprimierenden Tumoren | 208 |
| Tabelle 53: | Struktureller Vergleich der Galektin-3 bindenden Tumoren..... | 209 |
| Tabelle 54: | Struktureller Vergleich der Galektin-3 exprimierenden Tumoren | 209 |
| Tabelle 55: | Struktureller Vergleich der CG-16 bindenden Tumoren..... | 210 |
| Tabelle 56: | Struktureller Vergleich der heparinbindendes Lektin exprimierenden Tumoren | 210 |
| Tabelle 57: | Struktureller Vergleich der Hyaluronsäure ohne Kalzium bindenden Tumoren | 211 |
| Tabelle 58: | Struktureller Vergleich der Hyaluronsäure mit Kalzium bindenden Tumoren..... | 211 |
| Tabelle 59: | Vergleich der Tumortypen betreffend der Lymphknotenmetastasierung (1) | 212 |
| Tabelle 60: | Vergleich der Tumortypen betreffend der Lymphknotenmetastasierung (2) | 223 |
| Tabelle 61: | Vergleich der Tumortypen hinsichtlich signifikanter Werte der Lymphknotenmetastasierung (1) | 234 |
| Tabelle 62: | Vergleich der Tumortypen hinsichtlich signifikanter Werte der Lymphknotenmetastasierung (2) | 236 |

7.4 Diagrammverzeichnis

| | | |
|---------------------|--|-----|
| Diagramm 1: | Überlebensraten nach dem Geschlecht..... | 238 |
| Diagramm 2: | Überlebensraten nach dem Herkunftsland..... | 239 |
| Diagramm 3: | Überlebensraten nach dem Alter..... | 240 |
| Diagramm 4: | Überlebensraten nach dem Tumorzellen 241 | |
| Diagramm 5: | Überlebensraten nach dem Tumorzelltyp | 242 |
| Diagramm 6: | Überlebensraten nach der Tumoralage..... | 243 |
| Diagramm 7: | Überlebensraten nach dem Tumorstadium (pT1–pT4) | 244 |
| Diagramm 8: | Überlebensraten nach dem Tumorstadium (pT3 und pT4 zusammengefasst)..... | 245 |
| Diagramm 9: | Überlebensraten nach dem Status der Lymphknotenmetastasierung (pN0–pN3)..... | 246 |
| Diagramm 10: | Überlebensraten nach dem Status der Lymphknotenmetastasierung (pN0, pN1, pN2 und pN3 zusammengefasst)..... | 247 |
| Diagramm 11: | Überlebensraten nach dem Status der Lymphknotenmetastasierung (pN0, pN+)..... | 248 |
| Diagramm 12: | Überlebensraten nach dem Befall der rechten Bronchuslymphknoten/rechten lobären Lymphknoten (Naruke 12 rechts) | 249 |
| Diagramm 13: | Überlebensraten nach dem Befall der linken Bronchuslymphknoten/linken lobären Lymphknoten (Naruke 12 links)..... | 250 |
| Diagramm 14: | Überlebensraten nach dem Befall der rechten interlobären Lymphknoten (Naruke 11 rechts) | 251 |
| Diagramm 15: | Überlebensraten nach dem Befall der linken interlobären Lymphknoten (Naruke 11 links)..... | 252 |
| Diagramm 16: | Überlebensraten nach dem Befall der rechten Hiluslymphknoten, Lymphknoten des rechten Hauptbronchus (Naruke 10 rechts) | 253 |
| Diagramm 17: | Überlebensraten nach dem Befall der linken Hiluslymphknoten, Lymphknoten des linken Hauptbronchus (Naruke 10 links) | 254 |
| Diagramm 18: | Überlebensraten nach dem Befall der rechten tracheobronchialen Lymphknoten (Naruke 4 rechts)..... | 255 |
| Diagramm 19: | Überlebensraten nach dem Befall der linken tracheobronchialen Lymphknoten (Naruke 4 links) | 256 |
| Diagramm 20: | Überlebensraten nach dem Befall der rechten Lymphknoten der Bifurkation (Naruke 7 rechts) | 257 |

| | |
|---|-----|
| Diagramm 21: Überlebensraten nach dem Befall der linken Lymphknoten der Bifurkation (Naruke 7 links) | 258 |
| Diagramm 22: Überlebensraten nach dem Befall der rechten paratrachealen Lymphknoten (Naruke 2 rechts) | 259 |
| Diagramm 23: Überlebensraten nach dem Befall der linken paratrachealen Lymphknoten (Naruke 2 links) | 260 |
| Diagramm 24: Überlebensraten nach dem Befall der rechten subaortalen Lymphknoten (Naruke 5 rechts) | 261 |
| Diagramm 25: Überlebensraten nach dem Befall der linken subaortalen Lymphknoten (Naruke 5 links) | 262 |
| Diagramm 26: Überlebensraten nach dem Befall der Lymphknoten des rechten Ligamentum pulmonale (Naruke 9 rechts) | 263 |
| Diagramm 27: Überlebensraten nach dem Befall der Lymphknoten des linken Ligamentum pulmonale (Naruke 9 links) | 264 |
| Diagramm 28: Überlebensraten nach dem Befall der rechten paraoesophagealen Lymphknoten (Naruke 8 rechts) | 265 |
| Diagramm 29: Überlebensraten nach dem Befall der linken paraoesophagealen Lymphknoten (Naruke 8 links) | 266 |
| Diagramm 30: Überlebensraten nach der Eigenschaft der Tumorzellen Galektin-1 zu binden (g1b) | 267 |
| Diagramm 31: Überlebensraten nach der Eigenschaft der Tumorzellen Galektin-3 zu binden (g3b) | 268 |
| Diagramm 32: Überlebensraten nach der Eigenschaft der Tumorzellen Galektin-1 zu exprimieren (g1ak) | 269 |
| Diagramm 33: Überlebensraten nach der Eigenschaft der Tumorzellen Galektin-3 zu exprimieren (g3ak) | 270 |
| Diagramm 34: Überlebensraten nach der Eigenschaft der Tumorzellen CG-16 zu binden (cg16) | 271 |
| Diagramm 35: Überlebensraten nach der Eigenschaft der Tumorzellen heparinbindendes Lektin zu exprimieren (hbl) | 272 |
| Diagramm 36: Überlebensraten nach der Eigenschaft der Tumorzellen Hyaluronsäure ohne Zugabe von Kalzium zu binden (hok) | 273 |
| Diagramm 37: Überlebensraten nach der Eigenschaft der Tumorzellen Hyaluronsäure unter Zugabe von Kalzium zu binden (hmk) | 274 |
| Diagramm 38: Überlebensraten nach dem relativen Flächenanteil von 8,67% der Tumorzellen (PAT) mit der Eigenschaft Galektin-3 in allen Intensitätsstufen zu binden (g3b; NSCLC+SCLC) | 275 |
| Diagramm 39: Überlebensraten nach dem prozentualen Anteil von 10,0% der Tumorzellen mit negativer Nachweisreaktion (PNT) innerhalb der Gruppe der Galektin-3 exprimierenden (g3ak) nichtkleinzelligen Bronchialkarzinome (NSCLC) | 276 |

| | |
|--|-----|
| Diagramm 40: Überlebensraten nach dem mittleren Abstand von 12,0 µm der Tumorzellen (DATZ) innerhalb der Gruppe der CG-16 bindenden (cg16) nichtkleinzelligen Bronchialkarzinome (NSCLC) | 277 |
| Diagramm 41: Überlebensraten nach dem mittleren Abstand von 12,0 µm der Tumorzellen (DATZ) innerhalb der Gruppe der CG-16 bindenden (cg16) nichtkleinzelligen und kleinzelligen Bronchialkarzinome (NSCLC+ SCLC) | 278 |
| Diagramm 42: Überlebensraten nach dem mittleren Abstand von 7,18 µm der Tumorzellen zu Lymphozyten (DNTL) der Fraktion mit negativer Nachweisreaktion innerhalb der Gruppe der CG-16 bindenden (cg16) nichtkleinzelligen Bronchialkarzinome (NSCLC) | 279 |
| Diagramm 43: Überlebensraten nach dem mittleren Abstand von 7,18 µm der Tumorzellen zu Lymphozyten (DNTL) der Fraktion mit negativer Nachweisreaktion innerhalb der Gruppe der CG-16 bindenden (cg16) nichtkleinzelligen und kleinzelligen Bronchialkarzinome (NSCLC+ SCLC) | 280 |
| Diagramm 44: Überlebensraten nach der mittleren Anzahl von 38 Tumorzellen pro Cluster (NAC) mit der Eigenschaft Galektin-3 in allen Intensitätsstufen zu binden (g3b; NSCLC+SCLC) | 281 |
| Diagramm 45: Überlebensraten nach der mittleren Anzahl von sechs Tumorzellen pro Cluster bei negativer Nachweisreaktion (NNC) innerhalb der Gruppe der Galektin-3 exprimierenden (g3ak) nichtkleinzelligen Bronchialkarzinome (NSCLC) | 282 |
| Diagramm 46: Überlebensraten nach der mittleren Anzahl von sechs Tumorzellen pro Cluster bei negativer Nachweisreaktion (NNC) innerhalb der Gruppe der Galektin-3 exprimierenden (g3ak) nichtkleinzelligen und kleinzelligen Bronchialkarzinome (NSCLC+SCLC) | 283 |
| Diagramm 47: Überlebensraten nach der mittleren Anzahl von 30 Tumorzellen pro Cluster mäßiger Nachweisreaktion (NMC) innerhalb der Gruppe der heparinbindendes Lektin exprimierenden (hbl) nichtkleinzelligen Bronchialkarzinome (NSCLC) | 284 |
| Diagramm 48: Überlebensraten nach dem mittleren Clusterradius von 33,5 µm der Tumorzellen ohne Nachweisreaktion (RNC) innerhalb der Gruppe der Hyaluronsäure ohne Kalzium bindenden (hok) nichtkleinzelligen und kleinzelligen Bronchialkarzinome (NSCLC+SCLC) | 285 |
| Diagramm 49: Überlebensraten nach dem mittleren Clusterradius von 33,5 µm der Tumorzellen ohne Nachweisreaktion (RNC) innerhalb der Gruppe der Hyaluronsäure ohne Kalzium bindenden (hok) nichtkleinzelligen Bronchialkarzinome (NSCLC) | 286 |

| | |
|--|-----|
| Diagramm 50: Überlebensraten nach dem mittleren Clusterradius von 46,0 µm der Tumorzellen mit intensiver Nachweisreaktion (RIC) innerhalb der Gruppe der Hyaluronsäure mit Kalzium bindenden (hmk) nichtkleinzelligen Bronchialkarzinome (NSCLC) | 287 |
| Diagramm 51: Überlebensraten nach dem mittleren Clusterradius von 46,0 µm der Tumorzellen intensiver Nachweisreaktion (RIC) innerhalb der Gruppe der Hyaluronsäure mit Kalzium bindenden (hmk) nichtkleinzelligen und kleinzelligen Bronchialkarzinome (NSCLC+SCLC)..... | 288 |
| Diagramm 52: Überlebensraten nach dem Quotienten von 0,9216 aus der durchschnittlichen Anzahl von Tumorzellen pro Cluster mit der Eigenschaft heparinbindendes Lektin (hbl) in allen Intensitätsstufen zu exprimieren und dem mittleren Radius dieser Cluster (QAC) der nichtkleinzelligen Bronchialkarzinome (NSCLC) | 289 |
| Diagramm 53: Überlebensraten nach dem Quotienten von 0,9216 der durchschnittlichen Anzahl von Tumorzellen mit der Eigenschaft heparinbindendes Lektin (hbl) in allen Intensitätsstufen zu exprimieren und dem mittleren Radius dieser Cluster (QAC) der nichtkleinzelligen und kleinzelligen Bronchialkarzinome (NSCLC+SCLC)..... | 290 |
| Diagramm 54: Überlebensraten nach dem Entropiewert von 130,0 innerhalb der Gruppe der Galektin-3 exprimierenden (g3ak) nichtkleinzelligen Bronchialkarzinome (NSCLC) | 291 |
| Diagramm 55: Überlebensraten nach dem Entropiewert von 130,0 innerhalb der Gruppe der Galektin-3 exprimierenden (g3ak) kleinzelligen Bronchialkarzinome (SCLC) | 292 |
| Diagramm 56: Überlebensraten nach dem Entropiewert von 130,0 innerhalb der Gruppe der Galektin-3 exprimierenden (g3ak) kleinzelligen und nichtkleinzelligen Bronchialkarzinome (NSCLC+SCLC) | 293 |

8 Anhang

8.1 Tabellen

Tabelle 50: Messparameter des Gesamtkollektivs

| Merkmal | n | \bar{x} | s | \tilde{x} | Min. | Max. |
|------------------------------------|----------|-----------------------------|----------|-------------------------------|-------------|-------------|
| Alter in Jahren | 494 | 58,640 | 8,895 | 59,660 | 31,675 | 81,853 |
| Überleben in Monaten | 480 | 48,880 | 37,088 | 41,410 | 0,033 | 125,000 |
| Tumorzvolumen (cm ³) | 470 | 57,424 | 113,010 | 19,826 | 0,043 | 904,320 |
| Resektatvolumen (cm ³) | 478 | 739,741 | 786,407 | 520,000 | 7,500 | 6048,000 |
| Anzahl der Gefäße | 460 | 34,317 | 14,614 | 29,000 | 5,000 | 65,000 |
| Gefäße | | | | | | |
| Anzahl der Bilder | 460 | 6,876 | 3,467 | 6,000 | 2,000 | 21,000 |
| Gefäße/Bild | 459 | 5,497 | 2,348 | 5,000 | 1,600 | 15,000 |
| Vv Bindegewebe (‰) | 460 | 31,780 | 42,350 | 19,000 | 1,000 | 344,000 |
| Vv (‰) | 460 | 67,850 | 47,640 | 56,500 | 2,000 | 457,000 |
| Sv (1/μm) | 460 | 5,170 | 1,960 | 5,000 | 1,000 | 15,000 |
| kleinster Durchmesser (μm) | 460 | 18,830 | 7,690 | 17,000 | 7,000 | 73,000 |
| mittlerer Umfang (μm) | 460 | 110,960 | 41,710 | 104,000 | 41,000 | 443,000 |
| mittlere Fläche (μm ²) | 460 | 1830,440 | 2127,700 | 1346,000 | 172,000 | 33466,000 |
| Anteil < 20 μm Diff. (%) | 460 | 15,730 | 22,590 | 12,000 | 4,000 | 258,000 |
| Anteil < 40 μm Diff. (%) | 460 | 18,540 | 33,810 | 14,000 | 4,000 | 499,000 |
| Anteil < 60 μm Diff. (%) | 460 | 19,360 | 43,980 | 13,000 | 4,000 | 744,000 |
| Anteil < 80 μm Diff. (%) | 460 | 15,180 | 40,440 | 9,000 | 692,000 | 690,000 |
| Anteil ohne Diff. (%) | 460 | 45,410 | 12,730 | 46,500 | 0,000 | 76,000 |
| Bindung von Galektin-1 | | | | | | |
| g1b PAT | 322 | 8,839 | 4,00 | 9,000 | 3,200 | 75,000 |
| g1b PNT | 322 | 10,598 | 9,867 | 7,20 | 0,500 | 46,750 |
| g1b PMT | 322 | 56,200 | 12,160 | 56,710 | 0,490 | 86,330 |
| g1b PIT | 322 | 32,570 | 15,913 | 32,250 | 0,420 | 80,330 |
| g1b DATZ | 322 | 14,990 | 43,948 | 12,000 | 7,000 | 800,000 |
| g1b DNTZ | 322 | 35,056 | 21,125 | 34,000 | 0,000 | 127,000 |
| g1b DMTZ | 322 | 16,173 | 3,725 | 16,000 | 1,000 | 33,000 |
| g1b DITZ | 322 | 21,683 | 8,027 | 20,000 | 10,000 | 60,000 |
| g1b DATL | 322 | 43,319 | 43,279 | 44,500 | 0,000 | 165,000 |
| g1b DNTL | 322 | 5,730 | 13,867 | 0,000 | 0,000 | 111,000 |
| g1b DMTL | 322 | 26,330 | 24,400 | 28,000 | 0,000 | 111,000 |
| g1b DITL | 322 | 17,195 | 22,560 | 7,000 | 0,000 | 111,000 |
| g1b NAC | 322 | 40,488 | 18,004 | 37,500 | 5,000 | 115,000 |
| g1b RAC | 322 | 42,425 | 15,220 | 40,000 | 6,000 | 114,000 |
| g1b QAC | 322 | 1,210 | 1,060 | 0,910 | 0,049 | 7,600 |

| Merkmal | n | \bar{x} | s | \tilde{x} | Min. | Max. |
|----------------------------------|----------|-----------------------------|----------|-------------------------------|-------------|-------------|
| g1b NNC | 322 | 6,373 | 8,738 | 3,500 | 0,000 | 48,000 |
| g1b RNC | 322 | 23,838 | 30,157 | 0,000 | 0,000 | 134,000 |
| g1b QNC | 146 | 0,311 | 0,279 | 0,232 | 0,210 | 1,481 |
| g1b NMC | 322 | 30,686 | 15,128 | 27,000 | 0,000 | 86,000 |
| g1b RMC | 322 | 49,394 | 18,281 | 46,000 | 0,000 | 112,000 |
| g1b QMC | 322 | 0,794 | 0,677 | 0,570 | 0,050 | 4,000 |
| g1b NIC | 322 | 22,748 | 43,454 | 19,000 | 0,000 | 750,000 |
| g1b RIC | 322 | 52,932 | 111,807 | 45,500 | 0,000 | 2000,000 |
| g1b QIC | 322 | 0,580 | 0,577 | 0,425 | 0,124 | 3,400 |
| g1b Entropie | 322 | 129,460 | 11,091 | 128,000 | 104,000 | 166,000 |
| Bindung von Galektin-3 | | | | | | |
| g3b PAT | 194 | 8,483 | 1,638 | 8,670 | 1,600 | 13,000 |
| g3b PNT | 194 | 12,411 | 11,097 | 10,185 | 1,000 | 63,200 |
| g3b PMT | 194 | 55,793 | 11,228 | 56,395 | 0,550 | 87,000 |
| g3b PIT | 194 | 31,338 | 14,650 | 31,400 | 0,350 | 67,000 |
| g3b DATZ | 194 | 12,253 | 2,530 | 12,000 | 1,000 | 22,000 |
| g3b DNTZ | 194 | 33,456 | 18,999 | 33,000 | 0,000 | 111,000 |
| g3b DMTZ | 194 | 15,938 | 3,474 | 16,000 | 8,000 | 28,000 |
| g3b DITZ | 194 | 21,799 | 8,267 | 20,000 | 7,000 | 64,000 |
| g3b DATL | 194 | 30,320 | 36,750 | 0,000 | 0,000 | 159,000 |
| g3b DNTL | 194 | 5,500 | 12,172 | 0,000 | 0,000 | 56,000 |
| g3b DMTL | 194 | 27,428 | 29,096 | 25,500 | 0,000 | 167,000 |
| g3b DITL | 194 | 12,985 | 22,303 | 0,000 | 0,000 | 111,000 |
| g3b NAC | 194 | 41,196 | 16,882 | 40,000 | 10,000 | 115,000 |
| g3b RAC | 194 | 41,165 | 13,334 | 39,000 | 16,000 | 92,000 |
| g3b QAC | 194 | 1,200 | 0,889 | 0,960 | 0,109 | 7,188 |
| g3b NNC | 194 | 6,041 | 7,854 | 4,000 | 0,000 | 45,000 |
| g3b RNC | 194 | 26,690 | 31,904 | 11,500 | 0,000 | 128,000 |
| g3b QNC | 194 | 0,284 | 0,242 | 0,030 | 0,031 | 1,333 |
| g3b NMC | 194 | 29,979 | 14,41 | 28,000 | 0,000 | 100,000 |
| g3b RMC | 194 | 48,768 | 17,447 | 47,500 | 0,000 | 112,000 |
| g3b QMC | 194 | 0,768 | 0,617 | 0,600 | 0,032 | 4,545 |
| g3b NIC | 194 | 20,454 | 16,648 | 16,000 | 0,000 | 90,000 |
| g3b RIC | 194 | 44,280 | 24,082 | 45,000 | 0,000 | 114,000 |
| g3b QIC | 194 | 0,641 | 0,811 | 0,407 | 0,067 | 6,923 |
| g3b Entropie | 194 | 131,825 | 11,55 | 131,000 | 97,000 | 168,000 |
| Expression von Galektin-1 | | | | | | |
| g1ak PAT | 206 | 8,812 | 2,467 | 8,800 | 4,330 | 37,000 |
| g1ak PNT | 206 | 12,574 | 12,672 | 8,165 | 0,800 | 83,830 |
| g1ak PMT | 206 | 57,968 | 12,846 | 58,775 | 0,490 | 84,330 |
| g1ak PIT | 206 | 29,086 | 15,490 | 27,000 | 0,130 | 69,500 |
| g1ak DATZ | 206 | 13,015 | 2,931 | 13,000 | 6,000 | 35,000 |
| g1ak DNTZ | 206 | 35,760 | 19,931 | 34,000 | 0,000 | 123,000 |
| g1ak DMTZ | 206 | 16,270 | 3,557 | 16,000 | 7,000 | 31,000 |
| g1ak DITZ | 206 | 22,990 | 8,219 | 21,000 | 10,000 | 55,000 |

| Merkmal | n | \bar{x} | s | \tilde{x} | Min. | Max. |
|----------------------------------|----------|-----------------------------|----------|-------------------------------|-------------|-------------|
| g1ak DATL | 206 | 25,956 | 40,320 | 0,000 | 0,000 | 163,000 |
| g1ak DNTL | 206 | 5,907 | 15,092 | 0,000 | 0,000 | 111,000 |
| g1ak DMTL | 206 | 30,956 | 31,653 | 28,000 | 0,000 | 167,000 |
| g1ak DITL | 206 | 16,538 | 26,923 | 0,000 | 0,000 | 167,000 |
| g1ak NAC | 206 | 39,907 | 18,392 | 37,000 | 0,000 | 100,000 |
| g1ak RAC | 206 | 42,315 | 14,799 | 39,000 | 18,000 | 106,000 |
| g1ak QAC | 206 | 1,175 | 0,915 | 0,933 | 0,000 | 5,260 |
| g1ak NNC | 206 | 6,76 | 9,054 | 4,000 | 0,000 | 45,000 |
| g1ak RNC | 206 | 24,810 | 29,224 | 0,000 | 0,000 | 107,000 |
| g1ak QNC | 206 | 0,348 | 0,450 | 0,227 | 0,106 | 3,700 |
| g1ak NMC | 206 | 31,204 | 17,982 | 27,000 | 0,000 | 110,000 |
| g1ak RMC | 206 | 47,840 | 18,933 | 45,000 | 16,000 | 111,000 |
| g1ak QMC | 206 | 0,867 | 0,899 | 0,573 | 0,000 | 6,875 |
| g1ak NIC | 206 | 19,087 | 14,789 | 16,000 | 0,000 | 80,000 |
| g1ak RIC | 206 | 43,835 | 23,439 | 44,000 | 0,000 | 105,000 |
| g1ak QIC | 206 | 0,611 | 0,753 | 0,357 | 0,069 | 6,000 |
| g1ak Entropie | 206 | 131,534 | 10,546 | 130,000 | 101,000 | 169,000 |
| Expression von Galektin-3 | | | | | | |
| g3ak PAT | 303 | 8,470 | 1,607 | 8,670 | 3,500 | 11,500 |
| g3ak PNT | 303 | 13,534 | 12,021 | 10,000 | 0,800 | 70,330 |
| g3ak PMT | 303 | 56,271 | 10,077 | 57,200 | 25,000 | 85,670 |
| g3ak PIT | 303 | 30,181 | 15,666 | 30,670 | 0,120 | 70,250 |
| g3ak DATZ | 303 | 12,663 | 2,647 | 13,000 | 5,000 | 36,000 |
| g3ak DNTZ | 303 | 34,201 | 17,854 | 32,000 | 0,000 | 142,000 |
| g3ak DMTZ | 303 | 16,181 | 3,321 | 16,000 | 6,000 | 31,000 |
| g3ak DITZ | 303 | 23,128 | 10,608 | 20,000 | 9,000 | 92,000 |
| g3ak DATL | 303 | 27,363 | 39,811 | 0,000 | 0,000 | 164,000 |
| g3ak DNTL | 303 | 5,340 | 15,671 | 0,000 | 0,000 | 111,000 |
| g3ak DMTL | 303 | 25,360 | 30,042 | 18,000 | 0,000 | 167,000 |
| g3ak DITL | 303 | 13,165 | 20,154 | 0,000 | 0,000 | 111,000 |
| g3ak NAC | 303 | 39,886 | 18,350 | 37,000 | 5,000 | 190,000 |
| g3ak RAC | 303 | 40,788 | 13,703 | 39,000 | 0,000 | 105,000 |
| g3ak QAC | 303 | 1,206 | 1,198 | 0,947 | 0,101 | 15,833 |
| g3ak NNC | 303 | 7,653 | 8,221 | 6,000 | 0,000 | 40,000 |
| g3ak RNC | 303 | 30,353 | 31,183 | 28,000 | 0,000 | 115,000 |
| g3ak QNC | 174 | 0,294 | 0,244 | 0,217 | 0,000 | 1,428 |
| g3ak NMC | 303 | 30,604 | 15,857 | 30,000 | 0,000 | 170,000 |
| g3ak RMC | 303 | 46,762 | 16,982 | 45,000 | 0,000 | 111,000 |
| g3ak QMC | 303 | 0,826 | 0,803 | 0,625 | 0,019 | 9,440 |
| g3ak NIC | 303 | 20,561 | 22,079 | 16,000 | 0,000 | 300,000 |
| g3ak RIC | 303 | 45,760 | 26,019 | 43,000 | 0,000 | 132,000 |
| g3ak QIC | 274 | 0,597 | 0,665 | 0,370 | 0,137 | 5,555 |
| g3ak Entropie | 303 | 132,274 | 17,777 | 130,000 | 106,000 | 352,000 |

| Merkmal | n | \bar{x} | s | \tilde{x} | Min. | Max. |
|---|----------|-----------------------------|----------|-------------------------------|-------------|-------------|
| Bindung von CG-16 | | | | | | |
| cg16 PAT | 299 | 8,471 | 1,863 | 8,800 | 0,900 | 12,500 |
| cg16 PNT | 299 | 14,101 | 11,643 | 11,000 | 1,000 | 56,400 |
| cg16 PMT | 299 | 55,950 | 11,720 | 54,250 | 24,000 | 81,800 |
| cg16 PIT | 299 | 29,852 | 15,167 | 29,330 | 0,110 | 75,000 |
| cg16 DATZ | 299 | 12,390 | 2,352 | 12,000 | 2,000 | 23,000 |
| cg16 DNTZ | 299 | 33,26 | 16,637 | 30,000 | 2,000 | 112,000 |
| cg16 DMTZ | 299 | 16,086 | 3,414 | 16,000 | 7,000 | 32,000 |
| cg16 DITZ | 299 | 22,161 | 8,655 | 21,000 | 2,000 | 81,000 |
| cg16 DATL | 299 | 40,555 | 40,247 | 36,000 | 2,000 | 161,000 |
| cg16 DNTL | 299 | 8,552 | 16,471 | 2,000 | 2,000 | 167,000 |
| cg16 DMTL | 299 | 28,966 | 26,549 | 28,000 | 1,000 | 167,000 |
| cg16 DITL | 299 | 15,260 | 18,502 | 7,000 | 1,000 | 111,000 |
| cg16 NAC | 299 | 41,642 | 20,329 | 38,000 | 2,000 | 260,000 |
| cg16 RAC | 299 | 40,210 | 12,894 | 38,000 | 2,000 | 100,000 |
| cg16 QAC | 299 | 1,266 | 1,237 | 1,000 | 0,099 | 17,500 |
| cg16 NNC | 299 | 8,910 | 9,094 | 6,000 | 1,000 | 68,000 |
| cg16 RNC | 299 | 33,846 | 32,876 | 30,000 | 2,000 | 119,000 |
| cg16 QNC | 299 | 0,884 | 2,171 | 0,589 | 0,126 | 1,480 |
| cg16 NMC | 299 | 30,916 | 15,355 | 30,000 | 2,000 | 83,000 |
| cg16 RMC | 299 | 48,150 | 18,17 | 45,000 | 2,000 | 117,000 |
| cg16 QMC | 299 | 0,837 | 0,728 | 0,614 | 0,051 | 5,533 |
| cg16 NIC | 299 | 19,716 | 15,586 | 16,000 | 1,000 | 73,000 |
| cg16 RIC | 299 | 47,357 | 27,187 | 45,000 | 2,000 | 132,000 |
| cg16 QIC | 299 | 0,640 | 0,657 | 0,435 | 0,002 | 4,286 |
| cg16 Entropie | 299 | 133,840 | 18,829 | 132,000 | 104,000 | 391,000 |
| Expression von heparinbindendem Lektin | | | | | | |
| hbl PAT | 352 | 8,870 | 3,841 | 9,000 | 1,000 | 74,300 |
| hbl PNT | 352 | 12,340 | 11,200 | 8,000 | 0,160 | 76,170 |
| hbl PMT | 352 | 54,743 | 12,340 | 55,310 | 0,610 | 81,330 |
| hbl PIT | 352 | 32,440 | 16,910 | 32,000 | 0,050 | 79,500 |
| hbl DATZ | 352 | 12,468 | 2,307 | 12,000 | 6,000 | 23,000 |
| hbl DNTZ | 352 | 35,562 | 17,941 | 34,000 | 2,000 | 122,000 |
| hbl DMTZ | 352 | 16,260 | 3,617 | 16,000 | 8,000 | 37,000 |
| hbl DITZ | 352 | 22,207 | 15,153 | 20,000 | 7,000 | 254,000 |
| hbl DATL | 352 | 35,926 | 39,765 | 18,500 | 2,000 | 154,000 |
| hbl DNTL | 352 | 7,414 | 12,320 | 2,000 | 1,000 | 56,000 |
| hbl DMTL | 352 | 29,309 | 27,588 | 25,000 | 2,000 | 111,000 |
| hbl DITL | 352 | 17,122 | 20,816 | 9,000 | 2,000 | 111,000 |
| hbl NAC | 352 | 40,440 | 19,161 | 40,000 | 3,000 | 220,000 |
| hbl RAC | 352 | 42,082 | 13,070 | 41,000 | 17,000 | 102,000 |
| hbl QAC | 352 | 1,148 | 0,838 | 0,921 | 0,033 | 5,555 |
| hbl NNC | 352 | 7,801 | 7,783 | 5,000 | 2,000 | 50,000 |
| hbl RNC | 352 | 29,960 | 32,236 | 16,000 | 2,000 | 115,000 |
| hbl QNC | 352 | 0,878 | 1,534 | 0,896 | 0,127 | 25,000 |

| Merkmal | n | \bar{x} | s | \tilde{x} | Min. | Max. |
|--|----------|-----------------------------|----------|-------------------------------|-------------|-------------|
| hbl NMC | 352 | 30,602 | 15,300 | 30,000 | 5,000 | 90,000 |
| hbl RMC | 352 | 49,620 | 24,620 | 46,000 | 17,000 | 370,000 |
| hbl QMC | 352 | 0,811 | 0,708 | 0,588 | 0,032 | 5,294 |
| hbl NIC | 352 | 20,653 | 15,246 | 18,000 | 1,000 | 95,000 |
| hbl RIC | 352 | 44,028 | 25,239 | 42,000 | 2,000 | 113,000 |
| hbl QIC | 352 | 0,781 | 1,319 | 0,484 | 0,080 | 20,000 |
| hbl Entropie | 352 | 129,946 | 11,408 | 128,500 | 106,000 | 178,000 |
| Bindung von Hyaluronsäure ohne Zugabe von Kalzium | | | | | | |
| hok PAT | 164 | 8,973 | 6,591 | 8,580 | 3,570 | 90,000 |
| hok PNT | 164 | 14,820 | 12,810 | 10,900 | 1,000 | 59,330 |
| hok PMT | 164 | 56,590 | 10,890 | 56,100 | 22,670 | 80,200 |
| hok PIT | 164 | 28,290 | 15,602 | 27,170 | 0,120 | 70,000 |
| hok DATZ | 164 | 12,713 | 2,792 | 12,000 | 6,000 | 30,000 |
| hok DNTZ | 164 | 34,426 | 17,011 | 31,500 | 2,000 | 110,000 |
| hok DMTZ | 164 | 16,323 | 3,609 | 16,000 | 7,000 | 31,000 |
| hok DITZ | 164 | 23,225 | 9,511 | 21,000 | 11,000 | 76,000 |
| hok DATL | 164 | 41,432 | 42,003 | 33,000 | 2,000 | 157,000 |
| hok DNTL | 164 | 6,871 | 10,234 | 2,000 | 2,000 | 56,000 |
| hok DMTL | 164 | 27,268 | 23,537 | 28,000 | 2,000 | 111,000 |
| hok DITL | 164 | 13,030 | 16,814 | 4,000 | 1,000 | 83,000 |
| hok NAC | 164 | 42,048 | 29,878 | 40,000 | 10,000 | 365,000 |
| hok RAC | 164 | 42,195 | 20,641 | 38,500 | 6,000 | 250,000 |
| hok QAC | 164 | 1,239 | 1,188 | 0,952 | 0,088 | 11,406 |
| hok NNC | 164 | 8,335 | 8,553 | 6,000 | 2,000 | 67,000 |
| hok RNC | 164 | 34,750 | 32,326 | 33,500 | 2,000 | 119,000 |
| hok QNC | 164 | 0,646 | 0,620 | 0,442 | 0,100 | 3,000 |
| hok NMC | 164 | 30,707 | 17,165 | 28,000 | 2,000 | 115,000 |
| hok RMC | 164 | 47,980 | 18,674 | 46,000 | 2,000 | 116,000 |
| hok QMC | 164 | 0,860 | 0,908 | 0,571 | 0,035 | 7,666 |
| hok NIC | 164 | 19,067 | 15,213 | 16,000 | 1,000 | 90,000 |
| hok RIC | 164 | 45,64 | 24,681 | 46,000 | 2,000 | 139,000 |
| hok QIC | 164 | 0,611 | 0,647 | 0,386 | 0,172 | 3,913 |
| hok Entropie | 164 | 131,603 | 10,777 | 131,000 | 106,000 | 161,000 |
| Bindung von Hyaluronsäure mit Zugabe von Kalzium | | | | | | |
| hmk PAT | 91 | 10,478 | 11,191 | 8,830 | 1,000 | 88,300 |
| hmk PNT | 91 | 11,243 | 10,311 | 7,330 | 0,650 | 60,830 |
| hmk PMT | 91 | 54,770 | 13,191 | 55,600 | 0,570 | 84,500 |
| hmk PIT | 91 | 32,379 | 15,402 | 33,830 | 0,120 | 65,000 |
| hmk DATZ | 91 | 12,956 | 2,568 | 13,000 | 6,000 | 25,000 |
| hmk DNTZ | 91 | 35,736 | 12,566 | 35,000 | 2,000 | 73,000 |
| hmk DMTZ | 91 | 16,714 | 3,603 | 16,000 | 7,000 | 32,000 |
| hmk DITZ | 91 | 21,033 | 6,862 | 20,000 | 2,000 | 48,000 |
| hmk DATL | 91 | 40,516 | 44,558 | 18,000 | 2,000 | 162,000 |
| hmk DNTL | 91 | 6,934 | 11,965 | 2,000 | 2,000 | 56,000 |
| hmk DMTL | 91 | 25,439 | 28,753 | 22,000 | 2,000 | 167,000 |

| Merkmal | n | \bar{x} | s | \tilde{x} | Min. | Max. |
|----------------|----------|-----------------------------|----------|-------------------------------|-------------|-------------|
| hmk DITL | 91 | 20,527 | 25,936 | 7,000 | 2,000 | 111,000 |
| hmk NAC | 91 | 41,032 | 20,706 | 36,000 | 2,000 | 135,000 |
| hmk RAC | 91 | 41,210 | 12,704 | 40,000 | 17,000 | 88,000 |
| hmk QAC | 91 | 1,242 | 1,157 | 0,900 | 0,044 | 7,941 |
| hmk NNC | 91 | 8,142 | 10,374 | 4,000 | 2,000 | 50,000 |
| hmk RNC | 91 | 26,263 | 29,138 | 18,000 | 2,000 | 109,000 |
| hmk QNC | 91 | 1,038 | 2,586 | 1,000 | 0,055 | 24,5 |
| hmk NMC | 91 | 29,208 | 19,995 | 27,000 | 2,000 | 155,000 |
| hmk RMC | 91 | 47,813 | 17,642 | 45,000 | 2,000 | 101,000 |
| hmk QMC | 91 | 0,842 | 1,144 | 0,576 | 0,152 | 9,688 |
| hmk NIC | 91 | 21,241 | 23,692 | 20,000 | 2,000 | 200,000 |
| hmk RIC | 91 | 46,967 | 25,062 | 46,000 | 2,000 | 133,000 |
| hmk QIC | 82 | 0,675 | 1,015 | 0,377 | 0,110 | 8,695 |
| hmk Entropie | 91 | 128,844 | 15,057 | 128,000 | 31,000 | 163,000 |

Tabelle 51: Struktureller Vergleich der Galektin-1 bindenden Tumoren

| g1b | Adenokarzinom n = 122 | Plattenepithel- karzinom n = 148 | großzelliges Karzinom n = 41 | kleinzelliges Karzinom n = 11 |
|------------|---------------------------------|---|---|--|
| | $\bar{x} \pm s (\tilde{x})$ | $\bar{x} \pm s (\tilde{x})$ | $\bar{x} \pm s (\tilde{x})$ | $\bar{x} \pm s (\tilde{x})$ |
| DATZ | 18,7 \pm 71,3 (12,0) | 12,7 \pm 2,5 (12,0) | 12,4 \pm 2,7 (12,0) | 12,4 \pm 2,1 (12,0) |
| DNTZ | 35,7 \pm 21,2 (35,0) | 35,5 \pm 22,9 (35,0) | 33,1 \pm 15,4 (32,0) | 29,4 \pm 13,3 (27,0) |
| DMTZ | 16,0 \pm 3,3 (16,0) | 16,6 \pm 3,8 (16,0) | 15,2 \pm 4,6 (15,0) | 16,0 \pm 3,1 (16,0) |
| DITZ | 21,4 \pm 7,8 (20,0) | 21,5 \pm 8,1 (20,0) | 22,1 \pm 7,5 (20,0) | 24,8 \pm 10,9 (21,0) |
| DATL | 37,3 \pm 41,7 (27,0) | 46,1 \pm 43,6 (48,5) | 53,7 \pm 46,8 (55,0) | 33,5 \pm 35,4 (28,0) |
| DNTL | 6,5 \pm 16,0 (0,0) | 4,9 \pm 11,7 (0,0) | 7,4 \pm 15,6 (0,0) | 1,8 \pm 4,4 (0,0) |
| DMTL | 26,5 \pm 25,6 (28,0) | 24,8 \pm 22,4 (24,0) | 32,7 \pm 26,8 (35,0) | 21,2 \pm 25,3 (14,0) |
| DITL | 13,5 \pm 19,3 (0,0) | 21,3 \pm 25,6 (13,0) | 13,1 \pm 15,5 (7,0) | 17,5 \pm 26,4 (9,0) |
| NAC | 39,6 \pm 17,9 (39,0) | 40,6 \pm 18,3 (36,5) | 42,3 \pm 18,9 (37,0) | 42,4 \pm 9,4 (42,0) |
| RAC | 42,5 \pm 15,1 (39,5) | 42,6 \pm 16,0 (40,0) | 46,2 \pm 14,3 (42,0) | 39,4 \pm 9,6 (41,0) |
| NNC | 6,7 \pm 8,4 (5,0) | 6,2 \pm 8,9 (2,0) | 4,9 \pm 7,7 (0,0) | 10,7 \pm 11,8 (6,0) |
| RNC | 24,2 \pm 29,1 (0,0) | 21,8 \pm 29,6 (0,0) | 22,5 \pm 30,0 (0,0) | 52,5 \pm 38,8 (51,0) |
| NMC | 30,9 \pm 15,3 (27,0) | 29,4 \pm 14,3 (26,0) | 35,1 \pm 17,4 (30,0) | 28,4 \pm 13,1 (27,0) |
| RMC | 47,5 \pm 17,7 (45,0) | 52,4 \pm 19,1 (50,0) | 45,0 \pm 16,4 (42,0) | 45,9 \pm 14,2 (39,0) |
| NIC | 20,2 \pm 15,1 (20,0) | 26,4 \pm 62,1 (20,0) | 19,7 \pm 13,7 (16,0) | 12,5 \pm 10,0 (12,0) |
| RIC | 46,6 \pm 27,4 (47,5) | 61,4 \pm 162,2 (45,5) | 41,6 \pm 23,4 (38,0) | 51,7 \pm 31,5 (50,0) |
| Entropie | 129,4 \pm 10,9(128,0) | 128,4 \pm 11,3(127,0) | 131,3 \pm 10,3(130,0) | 137,5 \pm 10,5(136,0) |

Tabelle 52: Struktureller Vergleich der Galektin-1 exprimierenden Tumoren

| g1ak | Adenokarzinom n = 91 | Plattenepithel- karzinom n = 76 | großzelliges Karzinom n = 34 | kleinzelliges Karzinom n = 5 |
|-------------|--------------------------------|--|---|---|
| | $\bar{x} \pm s (\tilde{x})$ | $\bar{x} \pm s (\tilde{x})$ | $\bar{x} \pm s (\tilde{x})$ | $\bar{x} \pm s (\tilde{x})$ |
| DATZ | 12,6 \pm 2,1 (13,0) | 13,1 \pm 2,8 (13,0) | 13,8 \pm 4,7 (13,0) | 14,4 \pm 1,1(14,0) |
| DNTZ | 34,7 \pm 20,2 (32,0) | 36,7 \pm 19,1 (34,0) | 37,1 \pm 21,8 (36,0) | 30,2 \pm 17,6(35,0) |
| DMTZ | 15,9 \pm 3,1 (16,0) | 16,6 \pm 4,1 (16,0) | 16,1 \pm 3,4 (16,0) | 17,6 \pm 2,4(17,0) |
| DITZ | 22,4 \pm 8,1 (20,0) | 23,7 \pm 8,8 (22,0) | 22,6 \pm 7,6 (29,0) | 26,0 \pm 4,1(25,0) |
| DATL | 24,6 \pm 39,7 (0,0) | 26,0 \pm 41,1 (0,0) | 27,3 \pm 41,6 (0,0) | 39,6 \pm 41,2(38,0) |
| DNTL | 7,7 \pm 18,6 (0,0) | 5,4 \pm 12,1 (0,0) | 3,2 \pm 10,3 (0,0) | 0,0 \pm 0,0 (0,0) |
| DMTL | 28,7 \pm 29,3 (28,0) | 31,0 \pm 30,7 (28,0) | 37,5 \pm 40,5 (28,0) | 26,0 \pm 19,3(28,0) |
| DITL | 17,5 \pm 29,9 (0,0) | 15,7 \pm 21,5 (0,0) | 17,2 \pm 30,9 (0,0) | 8,2 \pm 12,4 (0,0) |
| NAC | 41,0 \pm 19,5 (40,0) | 38,8 \pm 18,4 (37,0) | 41,3 \pm 15,9 (38,5) | 28,2 \pm 11,2(28,0) |
| RAC | 41,0 \pm 15,4 (37,0) | 44,6 \pm 15,1 (42,0) | 40,5 \pm 11,7 (40,0) | 44,8 \pm 17,0(37,0) |
| NNC | 7,4 \pm 10,7 (4,0) | 6,2 \pm 7,6 (4,5) | 6,3 \pm 7,5 (4,0) | 8,0 \pm 8,5 (8,0) |
| RNC | 22,5 \pm 29,1 (0,0) | 25,1 \pm 29,2 (5,5) | 30,0 \pm 30,6 (32,5) | 26,6 \pm 24,5(39,0) |
| NMC | 32,1 \pm 19,3 (27,0) | 30,0 \pm 18,6 (25,0) | 32,5 \pm 13,5 (30,0) | 25,0 \pm 10,0(30,0) |
| RMC | 47,5 \pm 20,2 (45,0) | 49,4 \pm 19,4 (45,0) | 44,2 \pm 13,6 (40,5) | 55,4 \pm 19,1(52,0) |
| NIC | 20,0 \pm 14,1 (16,0) | 17,6 \pm 14,5 (16,0) | 20,4 \pm 17,9 (16,0) | 15,6 \pm 6,1(16,0) |
| RIC | 42,9 \pm 23,3 (41,0) | 44,4 \pm 23,3 (47,0) | 43,0 \pm 24,8 (47,0) | 56,8 \pm 17,7(53,0) |
| Entropie | 132,6 \pm 10,8(132,0) | 129,6 \pm 10,1(127,0) | 132,4 \pm 10,5(130,5) | 132,4 \pm 12,8(130,0) |

Tabelle 53: Struktureller Vergleich der Galektin-3 bindenden Tumoren

| g3b | Adenokarzinom n = 75 | Plattenepithel- karzinom n = 86 | großzelliges Karzinom n = 24 | kleinzelliges Karzinom n = 9 |
|------------|--------------------------------|--|---|---|
| | $\bar{x} \pm s (\tilde{x})$ | $\bar{x} \pm s (\tilde{x})$ | $\bar{x} \pm s (\tilde{x})$ | $\bar{x} \pm s (\tilde{x})$ |
| DATZ | 12,0 \pm 2,2 (12,0) | 12,5 \pm 2,4 (12,0) | 11,9 \pm 3,7 (11,5) | 12,4 \pm 2,1 (12,0) |
| DNTZ | 32,4 \pm 18,6 (32,0) | 34,3 \pm 19,9 (33,0) | 34,2 \pm 18,8 (33,5) | 32,4 \pm 15,0 (32,0) |
| DMTZ | 15,8 \pm 3,4 (16,0) | 15,8 \pm 3,4 (16,0) | 16,1 \pm 4,5 (15,5) | 17,6 \pm 3,2 (17,0) |
| DITZ | 20,9 \pm 7,9 (20,0) | 21,6 \pm 6,8 (20,0) | 23,7 \pm 9,8 (21,0) | 25,9 \pm 15,9 (22,0) |
| DATL | 29,0 \pm 37,3 (4,5) | 30,9 \pm 33,5 (23,0) | 30,9 \pm 39,6 (6,5) | 34,1 \pm 56,9 (0,0) |
| DNTL | 3,9 \pm 9,4 (0,0) | 7,0 \pm 14,3 (0,0) | 6,0 \pm 13,2 (0,0) | 3,1 \pm 6,2 (0,0) |
| DMTL | 27,2 \pm 32,7 (19,0) | 28,7 \pm 26,1 (28,0) | 26,5 \pm 31,0 (19,0) | 17,1 \pm 20,0 (14,0) |
| DITL | 11,9 \pm 20,6 (0,0) | 13,8 \pm 24,8 (0,0) | 15,8 \pm 21,5 (3,0) | 6,1 \pm 10,1 (0,0) |
| NAC | 40,8 \pm 15,3 (40,0) | 42,8 \pm 17,5 (40,0) | 38,5 \pm 20,9 (32,0) | 36,0 \pm 10,6 (36,0) |
| RAC | 41,2 \pm 12,5 (39,0) | 40,1 \pm 13,1 (38,0) | 42,6 \pm 17,3 (37,5) | 46,4 \pm 11,4 (50,0) |
| NNC | 5,9 \pm 7,9 (3,0) | 5,5 \pm 7,1 (3,5) | 6,8 \pm 9,3 (2,0) | 10,7 \pm 9,6 (8,0) |
| RNC | 25,1 \pm 30,4 (9,0) | 27,0 \pm 32,9 (0,0) | 22,1 \pm 29,4 (7,0) | 48,4 \pm 37,5 (47,0) |
| NMC | 31,7 \pm 13,7 (30,0) | 29,5 \pm 15,8 (28,0) | 29,0 \pm 14,2 (26,0) | 22,1 \pm 7,2 (24,0) |
| RMC | 48,1 \pm 14,5 (47,0) | 50,0 \pm 19,7 (48,0) | 48,9 \pm 19,3 (43,0) | 42,6 \pm 10,1 (47,0) |
| NIC | 21,0 \pm 17,2 (17,0) | 20,4 \pm 16,4 (17,0) | 20,0 \pm 19,1 (15,5) | 17,2 \pm 13,7 (16,0) |
| RIC | 45,0 \pm 23,3 (44,5) | 45,1 \pm 24,1 (44,0) | 40,7 \pm 25,6 (46,5) | 40,5 \pm 29,6 (40,0) |
| Entropie | 131,3 \pm 10,6(131,0) | 130,6 \pm 11,6(129,0) | 133,3 \pm 12,8(133,5) | 143,8 \pm 10,5(146,0) |

Tabelle 54: Struktureller Vergleich der Galektin-3 exprimierenden Tumoren

| g3ak | Adenokarzinom n = 123 | Plattenepithel- karzinom n = 133 | großzelliges Karzinom n = 36 | kleinzelliges Karzinom n = 11 |
|-------------|---------------------------------|---|---|--|
| | $\bar{x} \pm s (\tilde{x})$ | $\bar{x} \pm s (\tilde{x})$ | $\bar{x} \pm s (\tilde{x})$ | $\bar{x} \pm s (\tilde{x})$ |
| DATZ | 12,4 \pm 3,1 (12,0) | 12,9 \pm 2,3 (13,0) | 12,6 \pm 2,3 (12,0) | 12,4 \pm 2,4 (13,0) |
| DNTZ | 32,5 \pm 17,9 (30,0) | 35,3 \pm 18,4 (34,0) | 35,6 \pm 17,9 (32,0) | 35,7 \pm 8,6 (35,0) |
| DMTZ | 15,6 \pm 3,1 (16,0) | 16,6 \pm 3,5 (16,0) | 16,3 \pm 3,2 (16,0) | 16,4 \pm 3,5 (16,0) |
| DITZ | 22,7 \pm 10,9 (20,0) | 27,7 \pm 10,2 (21,5) | 22,4 \pm 8,3 (20,5) | 24,0 \pm 17,9 (18,0) |
| DATL | 26,3 \pm 40,0 (0,0) | 27,8 \pm 37,9 (0,0) | 34,9 \pm 49,0 (8,0) | 10,0 \pm 22,7 (0,0) |
| DNTL | 5,5 \pm 15,8 (0,0) | 4,4 \pm 11,3 (0,0) | 9,6 \pm 27,0 (0,0) | 0,2 \pm 0,6 (0,2) |
| DMTL | 24,2 \pm 29,3 (16,0) | 25,3 \pm 28,5 (18,0) | 30,1 \pm 39,6 (14,0) | 24,5 \pm 21,8 (28,0) |
| DITL | 13,9 \pm 22,0 (0,0) | 11,8 \pm 17,3 (0,0) | 15,3 \pm 23,9 (0,0) | 14,2 \pm 19,5 (28,0) |
| NAC | 41,1 \pm 20,6 (40,0) | 37,3 \pm 14,7 (36,0) | 40,5 \pm 22,3 (35,0) | 44,5 \pm 14,7 (40,0) |
| RAC | 40,2 \pm 14,0 (38,0) | 41,9 \pm 13,8 (39,0) | 40,1 \pm 13,7 (39,5) | 36,5 \pm 8,3 (37,0) |
| NNC | 7,9 \pm 9,0 (5,0) | 7,0 \pm 7,5 (5,0) | 9,6 \pm 8,0 (10,0) | 6,4 \pm 7,8 (5,0) |
| RNC | 31,3 \pm 32,0 (33,0) | 27,4 \pm 30,5 (21,0) | 40,6 \pm 31,0 (50,0) | 22,7 \pm 25,1 (19,0) |
| NMC | 32,2 \pm 19,1 (30,0) | 29,3 \pm 13,0 (28,0) | 30,7 \pm 14,6 (29,0) | 28,0 \pm 10,6 (30,0) |
| RMC | 46,2 \pm 17,4 (43,0) | 46,1 \pm 15,5 (47,0) | 48,3 \pm 17,7 (48,5) | 56,3 \pm 25,0 (51,0) |
| NIC | 23,4 \pm 30,5 (17,0) | 17,6 \pm 13,4 (15,0) | 20,4 \pm 12,0 (18,0) | 25,8 \pm 15,0 (26,0) |
| RIC | 44,7 \pm 26,7 (40,0) | 47,5 \pm 27,2 (45,0) | 44,9 \pm 19,9 (47,0) | 37,5 \pm 21,3 (38,0) |
| Entropie | 133,2 \pm 23,1(131,0) | 130,2 \pm 12,9(128,0) | 134,4 \pm 13,8(134,0) | 132,5 \pm 11,1(124,0) |

Tabelle 55: Struktureller Vergleich der CG-16 bindenden Tumoren

| cg16 | Adenokarzinom n = 125 | Plattenepithel- karzinom n = 134 | großzelliges Karzinom n = 32 | kleinzelliges Karzinom n = 8 |
|-------------|---------------------------------|---|---|---|
| | $\bar{x} \pm s (\tilde{x})$ | $\bar{x} \pm s (\tilde{x})$ | $\bar{x} \pm s (\tilde{x})$ | $\bar{x} \pm s (\tilde{x})$ |
| DATZ | 12,3 \pm 2,2(12,0) | 12,1 \pm 2,1 (12,0) | 14,2 \pm 2,8 (14,0) | 12,0 \pm 2,7 (11,5) |
| DNTZ | 34,0 \pm 19,1(30,0) | 31,7 \pm 13,5 (29,0) | 35,9 \pm 15,9 (34,5) | 37,9 \pm 24,5 (34,5) |
| DMTZ | 16,2 \pm 3,4(16,0) | 15,6 \pm 2,9 (15,0) | 18,3 \pm 4,3 (18,0) | 14,4 \pm 4,5 (13,0) |
| DITZ | 22,4 \pm 8,1(21,0) | 21,3 \pm 8,9 (20,0) | 24,9 \pm 9,6 (23,5) | 22,3 \pm 7,6 (19,0) |
| DATL | 35,6 \pm 38,9(21,0) | 42,8 \pm 41,4 (39,0) | 42,7 \pm 39,0 (49,0) | 72,4 \pm 34,7 (68,0) |
| DNTL | 7,8 \pm 13,0 (2,0) | 9,0 \pm 18,7 (2,0) | 10,1 \pm 20,4 (2,0) | 4,3 \pm 4,0 (2,0) |
| DMTL | 28,5 \pm 26,8(23,0) | 29,6 \pm 28,1 (28,0) | 27,7 \pm 22,4 (24,0) | 31,1 \pm 23,9 (26,0) |
| DITL | 12,0 \pm 15,4 (2,0) | 17,8 \pm 20,9 (9,0) | 17,6 \pm 18,9 (11,5) | 14,0 \pm 11,6 (14,0) |
| NAC | 40,0 \pm 13,9(38,0) | 44,9 \pm 25,8 (41,0) | 31,9 \pm 10,6 (33,0) | 51,8 \pm 15,2 (52,5) |
| RAC | 40,9 \pm 11,4(39,0) | 38,4 \pm 13,6 (36,0) | 46,7 \pm 13,7 (44,0) | 33,3 \pm 10,4 (35,5) |
| NNC | 8,9 \pm 8,2 (6,0) | 9,2 \pm 10,4 (5,0) | 7,9 \pm 7,0 (6,0) | 6,6 \pm 5,5 (4,0) |
| RNC | 33,8 \pm 31,8(33,0) | 33,7 \pm 35,2 (26,0) | 33,8 \pm 27,8 (40,5) | 28,6 \pm 32,6 (12,0) |
| NMC | 28,9 \pm 12,9(26,0) | 34,1 \pm 16,8 (32,0) | 24,6 \pm 14,8 (19,5) | 33,8 \pm 17,8 (29,0) |
| RMC | 49,9 \pm 17,1(48,0) | 45,6 \pm 18,3 (41,5) | 53,1 \pm 20,0 (50,0) | 44,8 \pm 20,4 (39,0) |
| NIC | 18,4 \pm 14,6(15,0) | 22,6 \pm 16,8 (20,0) | 13,3 \pm 10,7 (11,0) | 18,1 \pm 17,4 (12,5) |
| RIC | 43,7 \pm 24,4(43,0) | 49,1 \pm 27,8 (47,0) | 53,8 \pm 30,3 (53,5) | 49,6 \pm 40,9 (56,5) |
| Entropie | 136,2 \pm 12,1(135,0) | 132,8 \pm 24,9(129,0) | 130,8 \pm 9,9(132,0) | 127,1 \pm 5,4(127,5) |

Tabelle 56: Struktureller Vergleich der heparinbindendes Lektin exprimierenden Tumoren

| hbl | Adenokarzinom n = 146 | Plattenepithel- karzinom n = 160 | großzelliges Karzinom n = 41 | kleinzelliges Karzinom n = 5 |
|------------|---------------------------------|---|---|---|
| | $\bar{x} \pm s (\tilde{x})$ | $\bar{x} \pm s (\tilde{x})$ | $\bar{x} \pm s (\tilde{x})$ | $\bar{x} \pm s (\tilde{x})$ |
| DATZ | 12,4 \pm 2,2(12,0) | 12,1 \pm 2,1 (12,0) | 14,4 \pm 2,6 (14,0) | 10,8 \pm 1,3 (11,0) |
| DNTZ | 34,1 \pm 16,8(31,0) | 35,8 \pm 19,6 (34,0) | 38,9 \pm 15,5 (34,0) | 41,8 \pm 13,3 (42,0) |
| DMTZ | 16,2 \pm 3,5(16,0) | 15,8 \pm 3,2 (15,0) | 18,7 \pm 4,7 (18,0) | 14,0 \pm 2,0 (14,0) |
| DITZ | 24,0 \pm 20,7(21,0) | 19,4 \pm 7,1 (18,0) | 27,4 \pm 13,4 (24,0) | 17,8 \pm 5,8 (16,0) |
| DATL | 34,0 \pm 39,4(12,5) | 35,7 \pm 39,9 (8,0) | 41,8 \pm 41,8 (39,0) | 51,4 \pm 33,0 (55,0) |
| DNTL | 8,4 \pm 13,7 (2,0) | 6,4 \pm 11,1 (2,0) | 7,4 \pm 9,6 (2,0) | 14,4 \pm 23,3 (4,0) |
| DMTL | 26,5 \pm 25,6(20,0) | 31,1 \pm 29,2 (27,5) | 32,6 \pm 28,9 (28,0) | 26,6 \pm 17,4 (19,0) |
| DITL | 14,8 \pm 20,7 (2,0) | 19,0 \pm 20,8 (14,0) | 17,1 \pm 21,3 (12,0) | 24,6 \pm 16,1 (28,0) |
| NAC | 40,8 \pm 17,9(37,0) | 42,1 \pm 21,1 (40,0) | 31,8 \pm 12,6 (32,0) | 49,0 \pm 18,4 (46,0) |
| RAC | 42,0 \pm 12,8(41,0) | 41,0 \pm 13,0 (39,0) | 47,0 \pm 14,1 (44,0) | 38,2 \pm 10,0 (37,0) |
| NNC | 8,0 \pm 8,1 (5,0) | 7,5 \pm 7,7 (5,0) | 8,8 \pm 7,4 (5,0) | 5,8 \pm 4,5 (6,0) |
| RNC | 32,9 \pm 34,0(26,5) | 26,3 \pm 30,5 (2,0) | 35,7 \pm 32,0 (34,0) | 13,2 \pm 25,0 (2,0) |
| NMC | 30,5 \pm 15,3(28,0) | 32,4 \pm 14,9 (31,0) | 22,3 \pm 14,1 (20,0) | 43,6 \pm 13,1 (40,0) |
| RMC | 48,7 \pm 16,5(46,0) | 49,1 \pm 31,3 (43,5) | 56,1 \pm 19,0 (52,0) | 40,4 \pm 12,2 (37,0) |
| NIC | 20,1 \pm 15,4(17,5) | 23,1 \pm 15,7 (20,0) | 13,0 \pm 10,3 (8,0) | 18,2 \pm 7,4 (16,0) |
| RIC | 40,6 \pm 24,5(39,0) | 45,4 \pm 23,6 (44,0) | 47,7 \pm 31,0 (51,0) | 70,8 \pm 28,5 (65,0) |
| Entropie | 133,6 \pm 11,5(132,0) | 126,7 \pm 9,9(125,0) | 130,2 \pm 13,1(129,0) | 124,4 \pm 8,7(123,0) |

Tabelle 57: Struktureller Vergleich der Hyaluronsäure ohne Kalzium bindenden Tumoren

| hok | Adenokarzinom n = 68 | Plattenepithel- karzinom n = 74 | großzelliges Karzinom n = 18 | kleinzelliges Karzinom n = 4 |
|----------|-----------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| | \bar{x} \pm s (\tilde{x}) | \bar{x} \pm s (\tilde{x}) | \bar{x} \pm s (\tilde{x}) | \bar{x} \pm s (\tilde{x}) |
| DATZ | 12,5 \pm 2,3 (13,0) | 12,4 \pm 2,9 (12,0) | 15,1 \pm 3,4 (14,5) | 11,0 \pm 0,8 (11,0) |
| DNTZ | 33,9 \pm 15,5 (30,5) | 35,0 \pm 19,2 (32,0) | 32,6 \pm 9,2 (32,0) | 41,5 \pm 28,9 (33,5) |
| DMTZ | 16,5 \pm 3,5 (17,0) | 15,7 \pm 3,1 (15,0) | 18,8 \pm 4,9 (18,0) | 13,5 \pm 1,3 (13,5) |
| DITZ | 23,4 \pm 8,3 (21,5) | 21,3 \pm 9,6 (18,5) | 30,3 \pm 9,9 (30,0) | 24,3 \pm 13,0 (19,5) |
| DATL | 37,5 \pm 43,1 (3,5) | 39,1 \pm 42,0 (27,5) | 58,4 \pm 26,0 (57,5) | 74,0 \pm 62,5 (70,0) |
| DNTL | 6,2 \pm 10,4 (2,0) | 5,7 \pm 9,3 (2,0) | 12,6 \pm 11,2 (12,5) | 12,8 \pm 12,9 (10,5) |
| DMTL | 26,3 \pm 24,6 (20,0) | 27,7 \pm 24,4 (28,0) | 26,6 \pm 17,6 (28,0) | 38,3 \pm 13,3 (34,5) |
| DITL | 9,3 \pm 13,5 (2,0) | 16,6 \pm 20,2 (6,5) | 11,3 \pm 9,9 (9,5) | 18,3 \pm 12,7 (19,0) |
| NAC | 40,3 \pm 15,7 (37,5) | 41,7 \pm 15,7 (40,0) | 48,6 \pm 80,1 (27,0) | 49,5 \pm 17,1 (41,5) |
| RAC | 43,5 \pm 27,4 (40,0) | 39,4 \pm 12,9 (37,0) | 49,6 \pm 17,4 (50,5) | 37,8 \pm 9,2 (35,0) |
| NNC | 8,5 \pm 6,9 (6,0) | 7,6 \pm 9,2 (5,0) | 10,9 \pm 10,6 (6,5) | 7,8 \pm 11,5 (2,0) |
| RNC | 40,1 \pm 33,0 (38,5) | 28,7 \pm 32,0 (7,0) | 39,8 \pm 28,0 (42,0) | 15,0 \pm 26,0 (2,0) |
| NMC | 29,0 \pm 18,8 (26,0) | 33,9 \pm 15,9 (33,0) | 21,3 \pm 11,5 (18,0) | 41,5 \pm 14,5 (48,0) |
| RMC | 51,4 \pm 17,9 (53,0) | 43,1 \pm 18,1 (40,0) | 57,3 \pm 19,7 (56,0) | 37,3 \pm 11,3 (34,0) |
| NIC | 16,8 \pm 11,6 (16,0) | 23,0 \pm 17,8 (20,0) | 10,2 \pm 8,3 (9,0) | 24,5 \pm 21,1 (21,5) |
| RIC | 47,2 \pm 21,0 (47,0) | 43,3 \pm 26,7 (42,5) | 49,1 \pm 27,1 (55,5) | 46,5 \pm 37,2 (47,5) |
| Entropie | 135,0 \pm 10,3 (133,5) | 128,3 \pm 11,1 (127,0) | 133,3 \pm 7,1 (133,5) | 125,8 \pm 9,1 (124,5) |

Tabelle 58: Struktureller Vergleich der Hyaluronsäure mit Kalzium bindenden Tumoren

| hmk | Adenokarzinom n = 37 | Plattenepithel- karzinom n = 42 | großzelliges Karzinom n = 11 | kleinzelliges Karzinom n = 1 |
|----------|-----------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| | \bar{x} \pm s (\tilde{x}) | \bar{x} \pm s (\tilde{x}) | \bar{x} \pm s (\tilde{x}) | \bar{x} \pm s (\tilde{x}) |
| DATZ | 13,4 \pm 3,1 (13,0) | 12,1 \pm 1,9 (12,0) | 14,9 \pm 2,0 (15,0) | 12,0 \pm 0,0 (12,0) |
| DNTZ | 37,0 \pm 14,1 (34,0) | 35,3 \pm 11,2 (35,0) | 34,4 \pm 13,1 (38,0) | 24,0 \pm 0,0 (24,0) |
| DMTZ | 17,5 \pm 4,1 (17,0) | 15,4 \pm 2,7 (15,0) | 19,3 \pm 3,3 (20,0) | 14,0 \pm 0,0 (14,0) |
| DITZ | 21,8 \pm 7,3 (21,0) | 19,3 \pm 6,4 (18,0) | 24,2 \pm 5,4 (25,0) | 29,0 \pm 0,0 (29,0) |
| DATL | 45,2 \pm 42,5 (44,0) | 34,5 \pm 46,1 (2,0) | 51,4 \pm 46,3 (57,0) | 2,0 \pm 0,0 (2,0) |
| DNTL | 6,1 \pm 10,0 (2,0) | 8,0 \pm 14,7 (2,0) | 6,2 \pm 5,8 (2,0) | 2,0 \pm 0,0 (2,0) |
| DMTL | 30,8 \pm 35,7 (25,0) | 19,8 \pm 22,4 (10,0) | 26,3 \pm 21,3 (24,0) | 56,0 \pm 0,0 (56,0) |
| DITL | 19,7 \pm 26,5 (6,0) | 20,2 \pm 24,0 (7,5) | 26,3 \pm 33,0 (19,0) | 2,0 \pm 0,0 (2,0) |
| NAC | 41,6 \pm 20,9 (36,0) | 43,1 \pm 22,0 (38,5) | 31,2 \pm 13,4 (32,0) | 43,0 \pm 0,0 (43,0) |
| RAC | 40,1 \pm 10,3 (42,0) | 39,9 \pm 14,2 (36,0) | 47,6 \pm 13,9 (49,0) | 34,0 \pm 0,0 (34,0) |
| NNC | 7,4 \pm 10,3 (4,0) | 9,2 \pm 11,6 (5,0) | 5,5 \pm 3,2 (6,0) | 20,0 \pm 0,0 (20,0) |
| RNC | 22,9 \pm 28,0 (2,0) | 26,6 \pm 29,6 (18,5) | 31,7 \pm 30,4 (28,0) | 74,0 \pm 0,0 (74,0) |
| NMC | 28,7 \pm 16,1 (26,0) | 33,2 \pm 24,0 (33,0) | 15,2 \pm 5,5 (16,0) | 33,0 \pm 0,0 (33,0) |
| RMC | 45,4 \pm 17,7 (43,0) | 47,4 \pm 17,4 (46,5) | 58,2 \pm 16,8 (57,0) | 43,0 \pm 0,0 (43,0) |
| NIC | 20,6 \pm 33,3 (12,0) | 22,4 \pm 15,0 (23,0) | 18,8 \pm 11,5 (20,0) | 23,0 \pm 0,0 (23,0) |
| RIC | 46,0 \pm 26,4 (46,0) | 47,4 \pm 26,0 (46,0) | 48,3 \pm 19,5 (49,0) | 51,0 \pm 0,0 (51,0) |
| Entropie | 134,9 \pm 10,2 (135,0) | 123,2 \pm 17,3 (124,5) | 129,8 \pm 13,1 (127,0) | 128,0 \pm 0,0 (128,0) |

Tabelle 59: Vergleich der Tumortypen betreffend der Lymphknotenmetastasierung (1)

| Zelltyp | | Adenokarzinom | | | | Plattenepithelkarzinom | | | |
|------------------------------------|-----|---------------|-----------|---------|----------|------------------------|-----------|---------|----------|
| Merkmal | pN | n | \bar{x} | s | p | n | \bar{x} | s | p |
| Alter in Jahren | pN0 | 108 | 59,32 | 9,52 | 0,0149 | 109 | 61,15 | 8,30 | 0,0014 |
| | pN+ | 78 | 56,30 | 8,68 | | 116 | 57,62 | 8,64 | |
| Überleben in Monaten | pN0 | 107 | 55,85 | 33,22 | < 0,0001 | 107 | 61,09 | 38,56 | 0,0017 |
| | pN+ | 71 | 34,88 | 31,77 | | 112 | 44,54 | 37,89 | |
| Tumorzvolumen (cm ³) | pN0 | 105 | 47,08 | 114,71 | n. s. | 106 | 52,20 | 96,92 | n. s. |
| | pN+ | 70 | 67,50 | 134,42 | | 109 | 59,74 | 106,85 | |
| Resektatvolumen (cm ³) | pN0 | 108 | 492,11 | 621,60 | < 0,0001 | 107 | 569,48 | 469,25 | < 0,0001 |
| | pN+ | 71 | 983,17 | 1110,71 | | 111 | 992,76 | 721,88 | |
| Gefäße | | | | | | | | | |
| Vv Bindegewebe (%) | pN0 | 100 | 34,37 | 50,96 | n. s. | 100 | 27,46 | 29,09 | n. s. |
| | pN+ | 71 | 27,90 | 33,59 | | 109 | 38,32 | 51,89 | |
| Vv (‰) | pN0 | 100 | 68,22 | 58,94 | n. s. | 100 | 64,75 | 37,99 | n. s. |
| | pN+ | 72 | 62,46 | 37,69 | | 109 | 70,44 | 48,55 | |
| Sv (1/µm) | pN0 | 100 | 5,08 | 2,12 | n. s. | 100 | 5,09 | 1,68 | n. s. |
| | pN+ | 71 | 5,27 | 2,05 | | 109 | 5,30 | 1,77 | |
| kleinster Durchmesser (µm) | pN0 | 100 | 18,95 | 8,85 | n. s. | 100 | 19,38 | 8,10 | n. s. |
| | pN+ | 71 | 18,24 | 6,14 | | 109 | 18,35 | 7,37 | |
| mittlerer Umfang (µm) | pN0 | 100 | 113,56 | 51,64 | n. s. | 100 | 110,74 | 37,85 | n. s. |
| | pN+ | 71 | 105,28 | 32,63 | | 109 | 108,85 | 39,80 | |
| mittlere Fläche (µm ²) | pN0 | 100 | 2059,97 | 3490,08 | n. s. | 100 | 1729,34 | 1498,53 | n. s. |
| | pN+ | 71 | 1518,52 | 978,86 | | 109 | 1830,44 | 1750,27 | |
| Anteil < 20 µm Diff. (%) | pN0 | 100 | 15,78 | 24,73 | n. s. | 100 | 14,08 | 13,51 | n. s. |
| | pN+ | 71 | 18,95 | 33,31 | | 109 | 16,31 | 25,70 | |
| Anteil < 40 µm Diff. (%) | pN0 | 100 | 20,10 | 49,37 | 0,0902 | 100 | 15,49 | 13,45 | n. s. |
| | pN+ | 71 | 22,60 | 44,51 | | 109 | 19,06 | 32,78 | |
| Anteil < 60 µm Diff. (%) | pN0 | 100 | 22,80 | 73,91 | n. s. | 100 | 15,46 | 13,67 | n. s. |
| | pN+ | 71 | 22,77 | 46,66 | | 109 | 19,78 | 38,48 | |
| Anteil < 80 µm Diff. (%) | pN0 | 100 | 18,69 | 69,10 | n. s. | 100 | 11,51 | 10,52 | n. s. |
| | pN+ | 71 | 16,70 | 32,68 | | 109 | 16,17 | 40,92 | |
| Anteil ohne Diff. (%) | pN0 | 100 | 45,60 | 14,05 | n. s. | 100 | 46,07 | 11,44 | n. s. |
| | pN+ | 71 | 44,53 | 12,95 | | 109 | 44,42 | 12,79 | |
| Gefäße/Bild | pN0 | 99 | 5,18 | 2,12 | n. s. | 100 | 5,38 | 2,13 | n. s. |
| | pN+ | 69 | 5,90 | 2,70 | | 109 | 5,70 | 2,46 | |
| Bindung von Galektin-1 | | | | | | | | | |
| g1b PAT | pN0 | 75 | 8,39 | 1,44 | n. s. | 71 | 8,77 | 1,36 | n. s. |
| | pN+ | 47 | 8,69 | 1,65 | | 77 | 8,70 | 1,67 | |
| g1b PNT | pN0 | 75 | 9,46 | 8,20 | n. s. | 71 | 11,05 | 10,68 | n. s. |
| | pN+ | 47 | 10,44 | 9,78 | | 77 | 9,65 | 10,45 | |
| g1b PMT | pN0 | 75 | 57,46 | 12,78 | n. s. | 71 | 55,88 | 10,05 | n. s. |
| | pN+ | 47 | 55,09 | 11,08 | | 77 | 54,28 | 13,36 | |

| Zelltyp | | Adenokarzinom | | | | Plattenepithelkarzinom | | | |
|----------|-----|---------------|-----------|--------|--------|------------------------|-----------|--------|-------|
| Merkmal | pN | n | \bar{x} | s | p | n | \bar{x} | s | p |
| g1b PIT | pN0 | 75 | 31,77 | 14,77 | n. s. | 71 | 33,06 | 14,93 | n. s. |
| | pN+ | 47 | 34,46 | 16,19 | | 77 | 35,52 | 18,86 | |
| g1b DATZ | pN0 | 75 | 12,71 | 2,25 | n. s. | 71 | 12,72 | 2,40 | n. s. |
| | pN+ | 47 | 28,70 | 114,97 | | 77 | 12,67 | 2,67 | |
| g1b DNTZ | pN0 | 75 | 36,00 | 18,06 | n. s. | 71 | 39,17 | 23,89 | n. s. |
| | pN+ | 47 | 35,10 | 25,72 | | 77 | 32,17 | 21,46 | |
| g1b DMTZ | pN0 | 75 | 16,33 | 3,40 | n. s. | 71 | 16,59 | 3,64 | n. s. |
| | pN+ | 47 | 15,55 | 3,16 | | 77 | 16,53 | 3,96 | |
| g1b DITZ | pN0 | 75 | 22,08 | 8,37 | n. s. | 71 | 22,99 | 8,52 | n. s. |
| | pN+ | 47 | 20,34 | 6,85 | | 77 | 21,11 | 7,74 | |
| g1b DATL | pN0 | 75 | 36,96 | 40,15 | n. s. | 71 | 42,17 | 43,20 | n. s. |
| | pN+ | 47 | 37,74 | 44,56 | | 77 | 49,85 | 43,87 | |
| g1b DNTL | pN0 | 75 | 5,71 | 11,29 | n. s. | 71 | 3,37 | 7,92 | n. s. |
| | pN+ | 47 | 7,74 | 21,66 | | 77 | 6,35 | 14,24 | |
| g1b DMTL | pN0 | 75 | 28,2 | 26,09 | n. s. | 71 | 26,79 | 24,49 | n. s. |
| | pN+ | 47 | 23,76 | 24,89 | | 77 | 22,97 | 20,38 | |
| g1b DITL | pN0 | 75 | 13,05 | 20,77 | n. s. | 71 | 20,57 | 27,25 | n. s. |
| | pN+ | 47 | 14,44 | 16,88 | | 77 | 21,89 | 24,31 | |
| g1b NAC | pN0 | 75 | 38,59 | 19,74 | n. s. | 71 | 39,97 | 17,73 | n. s. |
| | pN+ | 47 | 41,25 | 14,84 | | 77 | 41,09 | 18,97 | |
| g1b RAC | pN0 | 75 | 44,92 | 17,42 | 0,0211 | 71 | 44,80 | 17,50 | n. s. |
| | pN+ | 47 | 38,61 | 9,13 | | 77 | 40,67 | 14,32 | |
| g1b QAC | pN0 | 75 | 1,14 | 1,19 | n. s. | 71 | 1,19 | 1,07 | n. s. |
| | pN+ | 47 | 1,16 | 0,58 | | 77 | 1,24 | 1,12 | |
| g1b NNC | pN0 | 75 | 5,92 | 7,64 | n. s. | 71 | 7,52 | 10,59 | n. s. |
| | pN+ | 47 | 7,87 | 9,59 | | 77 | 5,00 | 6,91 | |
| g1b RNC | pN0 | 75 | 23,93 | 30,30 | n. s. | 71 | 25,21 | 29,96 | n. s. |
| | pN+ | 47 | 24,72 | 27,31 | | 77 | 18,54 | 29,11 | |
| g1b QNC | pN0 | 75 | 0,30 | 0,33 | n. s. | 34 | 0,36 | 0,32 | n. s. |
| | pN+ | 47 | 0,34 | 0,24 | | 27 | 0,27 | 0,17 | |
| g1b NMC | pN0 | 75 | 29,76 | 15,10 | n. s. | 71 | 29,46 | 13,83 | n. s. |
| | pN+ | 47 | 32,96 | 15,68 | | 77 | 29,31 | 14,80 | |
| g1b RMC | pN0 | 75 | 47,80 | 17,38 | n. s. | 71 | 51,70 | 18,20 | n. s. |
| | pN+ | 47 | 47,06 | 18,41 | | 77 | 53,10 | 20,03 | |
| g1b QMC | pN0 | 74 | 0,78 | 0,69 | n. s. | 71 | 0,74 | 0,67 | n. s. |
| | pN+ | 47 | 0,87 | 0,64 | | 77 | 0,74 | 0,71 | |
| g1b NIC | pN0 | 75 | 19,49 | 14,67 | n. s. | 71 | 19,85 | 15,59 | n. s. |
| | pN+ | 47 | 21,44 | 15,76 | | 77 | 32,48 | 85,54 | |
| g1b RIC | pN0 | 75 | 45,04 | 25,24 | n. s. | 71 | 50,59 | 24,07 | n. s. |
| | pN+ | 47 | 49,11 | 30,63 | | 77 | 71,31 | 223,98 | |
| g1b QIC | pN0 | 66 | 0,54 | 0,44 | n. s. | 66 | 0,49 | 0,51 | n. s. |
| | pN+ | 42 | 0,64 | 0,70 | | 72 | 0,68 | 0,69 | |

| Zelltyp | | Adenokarzinom | | | | Plattenepithelkarzinom | | | |
|---------------------------|-----|---------------|-----------|-------|--------|------------------------|-----------|-------|--------|
| Merkmal | pN | n | \bar{x} | s | p | n | \bar{x} | s | p |
| g1b Entropie | pN0 | 75 | 129,61 | 10,59 | n. s. | 71 | 128,23 | 10,44 | n. s. |
| | pN+ | 47 | 129,07 | 11,39 | | 77 | 128,59 | 12,12 | |
| Expression von Galektin-1 | | | | | | | | | |
| g1ak PAT | pN0 | 60 | 8,74 | 1,50 | n. s. | 36 | 8,86 | 1,47 | n. s. |
| | pN+ | 31 | 8,78 | 1,52 | | 40 | 8,25 | 1,53 | |
| g1ak PNT | pN0 | 60 | 13,70 | 13,13 | n. s. | 36 | 11,70 | 10,11 | n. s. |
| | pN+ | 31 | 9,34 | 10,47 | | 40 | 12,31 | 11,02 | |
| g1ak PMT | pN0 | 60 | 56,53 | 10,92 | n. s. | 36 | 57,47 | 11,14 | n. s. |
| | pN+ | 31 | 58,75 | 16,71 | | 40 | 59,34 | 12,53 | |
| g1ak PIT | pN0 | 60 | 29,77 | 15,41 | n. s. | 36 | 30,84 | 13,96 | n. s. |
| | pN+ | 31 | 20,33 | 17,17 | | 40 | 28,34 | 17,13 | |
| g1ak DATZ | pN0 | 60 | 12,68 | 2,03 | n. s. | 36 | 13,28 | 2,94 | n. s. |
| | pN+ | 31 | 12,32 | 2,28 | | 40 | 12,95 | 2,64 | |
| g1ak DNTZ | pN0 | 60 | 34,53 | 18,73 | n. s. | 36 | 38,31 | 21,92 | n. s. |
| | pN+ | 31 | 35,19 | 23,09 | | 40 | 35,32 | 16,37 | |
| g1ak DMTZ | pN0 | 60 | 16,20 | 3,07 | n. s. | 36 | 17,06 | 4,25 | n. s. |
| | pN+ | 31 | 15,45 | 3,25 | | 40 | 16,25 | 4,01 | |
| g1ak DITZ | pN0 | 60 | 22,50 | 7,93 | n. s. | 36 | 22,31 | 6,40 | n. s. |
| | pN+ | 31 | 22,01 | 8,58 | | 40 | 24,92 | 10,45 | |
| g1ak DATL | pN0 | 60 | 26,91 | 42,48 | n. s. | 36 | 27,63 | 43,31 | n. s. |
| | pN+ | 31 | 20,32 | 33,84 | | 40 | 24,52 | 39,52 | |
| g1ak DNTL | pN0 | 60 | 10,61 | 21,28 | 0,0075 | 36 | 4,86 | 13,78 | n. s. |
| | pN+ | 31 | 2,00 | 10,07 | | 40 | 5,82 | 10,79 | |
| g1ak DMTL | pN0 | 60 | 30,20 | 30,54 | n. s. | 36 | 28,61 | 34,51 | n. s. |
| | pN+ | 31 | 25,93 | 26,85 | | 40 | 33,15 | 27,06 | |
| g1ak DITL | pN0 | 60 | 19,45 | 32,85 | n. s. | 36 | 14,22 | 21,42 | n. s. |
| | pN+ | 31 | 13,77 | 23,55 | | 40 | 16,95 | 21,88 | |
| g1ak NAC | pN0 | 60 | 39,36 | 18,80 | n. s. | 36 | 39,22 | 18,76 | n. s. |
| | pN+ | 31 | 44,01 | 20,61 | | 40 | 38,37 | 18,34 | |
| g1ak RAC | pN0 | 60 | 41,55 | 16,60 | n. s. | 36 | 44,61 | 14,85 | n. s. |
| | pN+ | 31 | 39,93 | 13,02 | | 40 | 44,50 | 15,54 | |
| g1ak QAC | pN0 | 60 | 1,22 | 1,01 | n. s. | 36 | 1,08 | 0,83 | n. s. |
| | pN+ | 31 | 1,35 | 1,03 | | 40 | 1,09 | 0,92 | |
| g1ak NNC | pN0 | 60 | 7,90 | 11,15 | n. s. | 36 | 5,94 | 8,87 | n. s. |
| | pN+ | 31 | 6,35 | 9,79 | | 40 | 6,35 | 6,28 | |
| g1ak RNC | pN0 | 60 | 22,68 | 27,64 | n. s. | 36 | 27,17 | 33,33 | n. s. |
| | pN+ | 31 | 22,22 | 32,24 | | 40 | 23,32 | 25,28 | |
| g1ak QNC | pN0 | 29 | 0,55 | 0,68 | n. s. | 17 | 0,27 | 0,36 | n. s. |
| | pN+ | 12 | 0,32 | 0,40 | | 21 | 0,25 | 0,11 | |
| g1ak NMC | pN0 | 60 | 29,38 | 15,73 | n. s. | 36 | 29,16 | 18,06 | n. s. |
| | pN+ | 31 | 37,29 | 24,21 | | 40 | 30,72 | 19,28 | |
| g1ak RMC | pN0 | 60 | 47,80 | 18,06 | n. s. | 36 | 55,64 | 23,12 | 0,0098 |
| | pN+ | 31 | 46,81 | 24,21 | | 40 | 43,8 | 13,19 | |

| Zelltyp | | Adenokarzinom | | | | Plattenepithelkarzinom | | | |
|------------------------|-----|---------------|-----------|-------|-------|------------------------|-----------|-------|--------|
| Merkmal | pN | n | \bar{x} | s | p | n | \bar{x} | s | p |
| g1ak QMC | pN0 | 60 | 0,80 | 0,70 | n. s. | 36 | 0,71 | 0,69 | n. s. |
| | pN+ | 31 | 1,24 | 1,42 | | 40 | 0,92 | 1,01 | |
| g1ak NIC | pN0 | 60 | 19,01 | 12,81 | n. s. | 36 | 19,53 | 16,03 | n. s. |
| | pN+ | 31 | 21,93 | 16,49 | | 40 | 15,90 | 12,86 | |
| g1ak RIC | pN0 | 60 | 42,23 | 22,34 | n. s. | 36 | 49,36 | 22,35 | n. s. |
| | pN+ | 31 | 44,22 | 25,62 | | 40 | 40,02 | 23,58 | |
| g1ak QIC | pN0 | 54 | 0,53 | 0,39 | n. s. | 36 | 0,60 | 0,85 | n. s. |
| | pN+ | 29 | 0,75 | 0,76 | | 40 | 0,48 | 0,40 | |
| g1ak Entropie | pN0 | 60 | 132,21 | 10,97 | n. s. | 36 | 130,27 | 10,33 | n. s. |
| | pN+ | 31 | 130,45 | 10,60 | | 40 | 129,15 | 10,07 | |
| Bindung von Galektin-3 | | | | | | | | | |
| g3b PAT | pN0 | 48 | 8,21 | 1,55 | n. s. | 44 | 8,74 | 1,45 | n. s. |
| | pN+ | 27 | 8,92 | 1,82 | | 42 | 8,52 | 1,59 | |
| g3b PNT | pN0 | 48 | 12,41 | 10,88 | n. s. | 44 | 12,52 | 9,40 | n. s. |
| | pN+ | 27 | 10,94 | 9,48 | | 42 | 9,68 | 8,66 | |
| g3b PMT | pN0 | 48 | 54,97 | 12,96 | n. s. | 44 | 57,01 | 9,83 | n. s. |
| | pN+ | 27 | 52,69 | 11,05 | | 42 | 58,69 | 10,56 | |
| g3b PIT | pN0 | 48 | 31,49 | 15,49 | n. s. | 44 | 30,47 | 13,23 | n. s. |
| | pN+ | 27 | 36,36 | 15,69 | | 42 | 31,63 | 13,59 | |
| g3b DATZ | pN0 | 48 | 12,27 | 2,19 | n. s. | 44 | 12,70 | 2,87 | n. s. |
| | pN+ | 27 | 11,56 | 2,14 | | 42 | 12,35 | 1,90 | |
| g3b DNTZ | pN0 | 48 | 34,08 | 20,08 | n. s. | 44 | 32,77 | 17,77 | n. s. |
| | pN+ | 27 | 29,41 | 15,68 | | 42 | 35,86 | 22,14 | |
| g3b DMTZ | pN0 | 48 | 16,06 | 3,78 | n. s | 44 | 16,04 | 3,85 | n. s. |
| | pN+ | 27 | 15,37 | 2,63 | | 42 | 15,61 | 2,84 | |
| g3b DITZ | pN0 | 48 | 22,43 | 8,91 | n. s. | 44 | 21,95 | 7,16 | n. s. |
| | pN+ | 27 | 18,26 | 4,79 | | 42 | 21,23 | 6,64 | |
| g3b DATL | pN0 | 48 | 31,46 | 38,25 | n. s. | 44 | 29,70 | 33,20 | n. s. |
| | pN+ | 27 | 24,51 | 37,78 | | 42 | 32,23 | 34,20 | |
| g3b DNTL | pN0 | 48 | 4,77 | 10,66 | n. s. | 44 | 6,34 | 14,13 | n. s. |
| | pN+ | 27 | 2,25 | 6,39 | | 42 | 7,74 | 14,52 | |
| g3b DMTL | pN0 | 48 | 26,95 | 27,51 | n. s. | 44 | 28,11 | 27,61 | n. s. |
| | pN+ | 27 | 27,74 | 40,82 | | 42 | 29,79 | 24,78 | |
| g3b DITL | pN0 | 48 | 11,27 | 17,89 | n. s. | 44 | 14,73 | 28,16 | n. s. |
| | pN+ | 27 | 13,04 | 25,03 | | 42 | 12,95 | 21,06 | |
| g3b NAC | pN0 | 48 | 39,83 | 14,81 | n. s. | 44 | 42,61 | 20,28 | n. s. |
| | pN+ | 27 | 42,62 | 16,29 | | 42 | 42,98 | 14,28 | |
| g3b RAC | pN0 | 48 | 41,41 | 12,44 | n. s. | 44 | 41,68 | 15,57 | n. s. |
| | pN+ | 27 | 40,92 | 12,78 | | 42 | 38,52 | 9,71 | |
| g3b QAC | pN0 | 48 | 1,11 | 0,63 | n. s. | 44 | 1,32 | 1,26 | n. s. |
| | pN+ | 27 | 1,28 | 0,92 | | 42 | 1,24 | 0,71 | |
| g3b NNC | pN0 | 48 | 6,22 | 7,00 | n. s. | 44 | 6,93 | 8,02 | 0,0821 |
| | pN+ | 27 | 5,26 | 9,48 | | 42 | 3,97 | 5,63 | |

| Zelltyp | | Adenokarzinom | | | | Plattenepithelkarzinom | | | |
|---------------------------|-----|---------------|-----------|-------|--------|------------------------|-----------|-------|--------|
| Merkmal | pN | n | \bar{x} | s | p | n | \bar{x} | s | p |
| g3b RNC | pN0 | 48 | 28,46 | 32,67 | n. s. | 44 | 29,81 | 34,40 | n. s. |
| | pN+ | 27 | 19,14 | 25,36 | | 42 | 24,12 | 31,39 | |
| g3b QNC | pN0 | 26 | 0,28 | 0,24 | n. s. | 23 | 0,30 | 0,31 | n. s. |
| | pN+ | 12 | 0,29 | 0,24 | | 18 | 0,19 | 0,17 | |
| g3b NMC | pN0 | 48 | 31,48 | 13,25 | n. s. | 44 | 29,39 | 17,54 | n. s. |
| | pN+ | 27 | 32,18 | 13,44 | | 42 | 29,69 | 13,97 | |
| g3b RMC | pN0 | 48 | 48,66 | 15,08 | n. s. | 44 | 48,66 | 20,17 | n. s. |
| | pN+ | 27 | 47,07 | 13,86 | | 42 | 51,36 | 19,43 | |
| g3b QMC | pN0 | 48 | 0,77 | 0,52 | n. s. | 43 | 0,79 | 0,77 | n. s. |
| | pN+ | 27 | 0,81 | 0,55 | | 42 | 0,75 | 0,70 | |
| g3b NIC | pN0 | 48 | 17,23 | 17,01 | 0,0033 | 44 | 19,09 | 16,10 | n. s. |
| | pN+ | 27 | 27,81 | 18,83 | | 42 | 21,76 | 16,87 | |
| g3b RIC | pN0 | 48 | 43,75 | 23,35 | n. s. | 44 | 44,50 | 23,78 | n. s. |
| | pN+ | 27 | 47,96 | 23,27 | | 42 | 45,67 | 24,66 | |
| g3b QIC | pN0 | 48 | 0,55 | 0,67 | n. s. | 40 | 0,55 | 0,60 | n. s. |
| | pN+ | 27 | 0,83 | 0,85 | | 40 | 0,71 | 1,12 | |
| g3b Entropie | pN0 | 48 | 131,66 | 10,01 | n. s. | 44 | 127,32 | 10,66 | n. s. |
| | pN+ | 27 | 130,74 | 11,65 | | 42 | 131,95 | 12,44 | |
| Expression von Galektin-3 | | | | | | | | | |
| g3ak PAT | pN0 | 72 | 8,24 | 1,57 | n. s. | 66 | 8,58 | 1,48 | n. s. |
| | pN+ | 51 | 8,44 | 1,75 | | 67 | 8,48 | 1,77 | |
| g3ak PNT | pN0 | 72 | 13,61 | 12,35 | n. s. | 66 | 10,87 | 9,13 | 0,0981 |
| | pN+ | 51 | 14,31 | 14,01 | | 67 | 14,39 | 11,73 | |
| g3ak PMT | pN0 | 72 | 57,14 | 9,96 | n. s. | 66 | 56,15 | 10,87 | n. s. |
| | pN+ | 51 | 55,74 | 11,29 | | 67 | 57,15 | 10,14 | |
| g3ak PIT | pN0 | 72 | 29,25 | 14,86 | n. s. | 66 | 32,97 | 16,35 | n. s. |
| | pN+ | 51 | 30,12 | 16,20 | | 67 | 28,45 | 16,52 | |
| g3ak DATZ | pN0 | 72 | 12,31 | 2,41 | n. s. | 66 | 12,83 | 2,18 | n. s. |
| | pN+ | 51 | 12,52 | 3,86 | | 67 | 13,03 | 2,38 | |
| g3ak DNTZ | pN0 | 72 | 32,81 | 18,67 | n. s. | 66 | 37,39 | 21,14 | n. s. |
| | pN+ | 51 | 32,04 | 16,82 | | 67 | 33,18 | 15,12 | |
| g3ak DMTZ | pN0 | 72 | 15,81 | 3,34 | n. s. | 66 | 16,41 | 3,22 | n. s. |
| | pN+ | 51 | 15,52 | 2,78 | | 67 | 16,75 | 3,75 | |
| g3ak DITZ | pN0 | 72 | 22,32 | 10,74 | n. s. | 66 | 21,73 | 6,98 | n. s. |
| | pN+ | 51 | 23,11 | 11,25 | | 67 | 25,61 | 12,34 | |
| g3ak DATL | pN0 | 72 | 29,50 | 40,20 | n. s. | 66 | 30,77 | 42,05 | n. s. |
| | pN+ | 51 | 21,73 | 39,55 | | 67 | 24,82 | 33,27 | |
| g3ak DNTL | pN0 | 72 | 4,61 | 20,27 | n. s. | 66 | 3,21 | 9,33 | n. s. |
| | pN+ | 51 | 6,80 | 16,14 | | 67 | 5,66 | 12,95 | |
| g3ak DMTL | pN0 | 72 | 24,75 | 26,70 | n. s. | 66 | 20,02 | 23,76 | 0,0791 |
| | pN+ | 51 | 23,52 | 32,88 | | 67 | 30,25 | 31,86 | |
| g3ak DITL | pN0 | 72 | 13,00 | 20,65 | n. s. | 66 | 14,61 | 18,77 | 0,0748 |
| | pN+ | 51 | 13,59 | 23,95 | | 67 | 9,12 | 15,37 | |

| Zelltyp | | Adenokarzinom | | | | Plattenepithelkarzinom | | | |
|-------------------|-----|---------------|-----------|-------|--------|------------------------|-----------|-------|--------|
| Merkmal | pN | n | \bar{x} | s | p | n | \bar{x} | s | p |
| g3ak NAC | pN0 | 72 | 40,51 | 23,28 | n. s. | 66 | 38,02 | 14,85 | n. s. |
| | pN+ | 51 | 44,27 | 15,03 | | 67 | 36,61 | 14,59 | |
| g3ak RAC | pN0 | 72 | 42,71 | 13,86 | 0,0110 | 66 | 43,12 | 14,62 | n. s. |
| | pN+ | 51 | 36,58 | 13,54 | | 67 | 40,69 | 12,93 | |
| g3ak QAC | pN0 | 72 | 1,28 | 1,90 | 0,0155 | 66 | 1,04 | 0,63 | n. s. |
| | pN+ | 50 | 1,41 | 0,84 | | 67 | 1,06 | 0,67 | |
| g3ak NNC | pN0 | 72 | 7,96 | 8,33 | n. s. | 66 | 6,65 | 7,37 | n. s. |
| | pN+ | 51 | 7,23 | 10,00 | | 67 | 7,42 | 7,62 | |
| g3ak RNC | pN0 | 72 | 32,31 | 30,83 | n. s. | 66 | 28,44 | 32,72 | n. s. |
| | pN+ | 51 | 29,82 | 33,93 | | 67 | 26,30 | 28,34 | |
| g3ak QNC | pN0 | 44 | 0,31 | 0,28 | n. s. | 66 | 0,25 | 0,18 | n. s. |
| | pN+ | 26 | 0,30 | 0,27 | | 67 | 0,32 | 0,23 | |
| g3ak NMC | pN0 | 72 | 32,04 | 21,84 | n. s. | 66 | 28,83 | 11,53 | n. s. |
| | pN+ | 51 | 32,41 | 14,57 | | 67 | 29,82 | 14,35 | |
| g3ak RMC | pN0 | 72 | 46,72 | 17,21 | n. s | 66 | 48,31 | 15,08 | 0,0826 |
| | pN+ | 51 | 45,41 | 17,91 | | 67 | 43,88 | 15,64 | |
| g3ak QMC | pN0 | 72 | 0,93 | 1,25 | n. s. | 66 | 0,71 | 0,49 | n. s. |
| | pN+ | 51 | 0,91 | 0,71 | | 66 | 0,82 | 0,61 | |
| g3ak NIC | pN0 | 72 | 20,08 | 16,53 | n. s. | 66 | 18,50 | 13,15 | n. s. |
| | pN+ | 51 | 27,98 | 42,97 | | 67 | 16,68 | 13,76 | |
| g3ak RIC | pN0 | 72 | 44,32 | 26,71 | n. s. | 66 | 54,15 | 27,75 | 0,0175 |
| | pN+ | 51 | 45,45 | 27,02 | | 67 | 41,08 | 25,15 | |
| g3ak QIC | pN0 | 66 | 0,65 | 0,75 | n. s. | 66 | 0,47 | 0,45 | n. s. |
| | pN+ | 45 | 0,77 | 0,99 | | 67 | 0,50 | 0,46 | |
| g3ak Entropie | pN0 | 72 | 131,29 | 10,89 | n. s. | 66 | 128,76 | 8,64 | n. s. |
| | pN+ | 51 | 135,92 | 33,45 | | 67 | 132,83 | 15,81 | |
| Bindung von CG-16 | | | | | | | | | |
| cg16 PAT | pN0 | 72 | 7,86 | 1,55 | n. s. | 69 | 8,84 | 2,09 | 0,0354 |
| | pN+ | 53 | 7,69 | 1,64 | | 65 | 9,31 | 1,77 | |
| cg16 PNT | pN0 | 72 | 14,57 | 13,53 | n. s. | 69 | 12,55 | 10,15 | n. s. |
| | pN+ | 53 | 16,791 | 11,98 | | 65 | 12,49 | 9,29 | |
| cg16 PMT | pN0 | 72 | 55,19 | 11,29 | n. s. | 69 | 56,21 | 12,93 | n. s. |
| | pN+ | 53 | 55,43 | 12,73 | | 65 | 55,90 | 11,09 | |
| cg16 PIT | pN0 | 72 | 30,16 | 14,89 | n. s. | 69 | 31,41 | 16,33 | n. s. |
| | pN+ | 53 | 27,84 | 15,91 | | 65 | 30,99 | 15,04 | |
| cg16 DATZ | pN0 | 72 | 11,99 | 2,28 | 0,0497 | 69 | 12,35 | 2,08 | n. s. |
| | pN+ | 53 | 12,70 | 1,98 | | 65 | 11,81 | 2,33 | |
| cg16 DNTZ | pN0 | 72 | 34,86 | 21,23 | n. s. | 69 | 31,42 | 14,09 | n. s. |
| | pN+ | 53 | 32,75 | 16,24 | | 65 | 32,02 | 13,13 | |
| cg16 DMTZ | pN0 | 72 | 15,79 | 3,44 | n. s | 69 | 15,84 | 3,03 | n. s. |
| | pN+ | 53 | 16,75 | 3,36 | | 65 | 15,24 | 2,65 | |
| cg16 DITZ | pN0 | 72 | 21,57 | 8,73 | 0,0192 | 69 | 22,57 | 10,31 | n. s. |
| | pN+ | 53 | 23,58 | 6,96 | | 65 | 19,86 | 7,04 | |

| Zelltyp | | Adenokarzinom | | | | Plattenepithelkarzinom | | | |
|--|-----|---------------|-----------|-------|--------|------------------------|-----------|-------|--------|
| Merkmal | pN | n | \bar{x} | s | p | n | \bar{x} | s | p |
| cg16 DATL | pN0 | 72 | 38,11 | 42,38 | n. s. | 69 | 35,29 | 40,53 | 0,0506 |
| | pN+ | 53 | 31,00 | 34,80 | | 65 | 49,72 | 42,21 | |
| cg16 DNTL | pN0 | 72 | 4,71 | 11,81 | 0,0123 | 69 | 7,14 | 13,93 | 0,0846 |
| | pN+ | 53 | 10,13 | 14,27 | | 65 | 10,95 | 22,70 | |
| cg16 DMTL | pN0 | 72 | 26,99 | 28,75 | n. s. | 69 | 27,88 | 27,57 | n. s. |
| | pN+ | 53 | 29,60 | 25,16 | | 65 | 31,44 | 28,81 | |
| cg16 DITL | pN0 | 72 | 12,37 | 15,21 | n. s. | 69 | 19,65 | 24,34 | n. s. |
| | pN+ | 53 | 11,43 | 15,83 | | 65 | 15,92 | 16,46 | |
| cg16 NAC | pN0 | 72 | 41,68 | 14,38 | n. s. | 69 | 42,86 | 18,05 | n. s. |
| | pN+ | 53 | 37,83 | 13,06 | | 65 | 46,98 | 32,04 | |
| cg16 RAC | pN0 | 72 | 39,89 | 11,44 | n. s. | 69 | 37,84 | 11,77 | n. s. |
| | pN+ | 53 | 42,32 | 11,23 | | 65 | 39,02 | 15,43 | |
| cg16 QAC | pN0 | 72 | 1,19 | 0,66 | 0,0556 | 69 | 1,35 | 0,95 | n. s. |
| | pN+ | 53 | 1,02 | 0,63 | | 65 | 1,62 | 2,18 | |
| cg16 NNC | pN0 | 72 | 8,95 | 8,54 | n. s. | 69 | 8,63 | 9,211 | n. s. |
| | pN+ | 53 | 8,92 | 7,82 | | 65 | 9,81 | 11,61 | |
| cg16 RNC | pN0 | 72 | 32,23 | 32,71 | n. s. | 69 | 30,10 | 34,03 | n. s. |
| | pN+ | 53 | 34,52 | 30,85 | | 65 | 37,61 | 36,30 | |
| cg16 QNC | pN0 | 72 | 0,74 | 0,75 | n. s. | 69 | 0,79 | 0,67 | n. s. |
| | pN+ | 53 | 0,81 | 1,23 | | 65 | 1,36 | 4,36 | |
| cg16 NMC | pN0 | 72 | 30,96 | 14,41 | n. s. | 69 | 32,25 | 16,50 | n. s. |
| | pN+ | 53 | 26,11 | 10,03 | | 65 | 36,12 | 16,92 | |
| cg16 RMC | pN0 | 72 | 48,76 | 18,63 | n. s. | 69 | 44,17 | 17,60 | n. s. |
| | pN+ | 53 | 51,42 | 14,85 | | 65 | 47,02 | 19,07 | |
| cg16 QMC | pN0 | 72 | 0,84 | 0,71 | n. s. | 69 | 0,94 | 0,88 | n. s. |
| | pN+ | 53 | 0,58 | 0,36 | | 65 | 1,00 | 0,78 | |
| cg16 NIC | pN0 | 72 | 19,58 | 15,18 | n. s. | 69 | 20,65 | 16,67 | n. s. |
| | pN+ | 53 | 16,83 | 13,73 | | 65 | 24,56 | 16,90 | |
| cg16 RIC | pN0 | 72 | 44,26 | 24,26 | n. s. | 69 | 51,81 | 27,52 | n. s. |
| | pN+ | 53 | 42,92 | 24,78 | | 65 | 46,23 | 28,02 | |
| cg16 QIC | pN0 | 72 | 0,60 | 0,57 | n. s. | 69 | 0,66 | 0,82 | 0,0569 |
| | pN+ | 53 | 0,59 | 0,56 | | 65 | 0,78 | 0,66 | |
| cg16 Entropie | pN0 | 72 | 136,69 | 13,44 | n. s. | 69 | 130,97 | 12,71 | n. s. |
| | pN+ | 53 | 135,54 | 10,06 | | 65 | 134,69 | 33,37 | |
| Expression von heparinbindendem Lektin | | | | | | | | | |
| hbl PAT | pN0 | 89 | 7,87 | 1,45 | n. s. | 75 | 10,15 | 7,67 | n. s. |
| | pN+ | 57 | 7,96 | 1,50 | | 85 | 9,46 | 1,15 | |
| hbl PNT | pN0 | 89 | 12,33 | 11,29 | n. s. | 75 | 10,88 | 11,24 | n. s. |
| | pN+ | 57 | 15,48 | 12,41 | | 85 | 9,83 | 9,00 | |
| hbl PMT | pN0 | 89 | 55,37 | 12,63 | n. s. | 75 | 52,56 | 12,25 | n. s. |
| | pN+ | 57 | 56,91 | 10,82 | | 85 | 53,92 | 13,57 | |
| hbl PIT | pN0 | 89 | 30,53 | 16,05 | n. s. | 75 | 36,56 | 16,42 | n. s. |
| | pN+ | 57 | 27,61 | 15,21 | | 85 | 36,25 | 17,58 | |

| Zelltyp | | Adenokarzinom | | | | Plattenepithelkarzinom | | | |
|--------------|-----|---------------|-----------|-------|-------|------------------------|-----------|-------|--------|
| Merkmal | pN | n | \bar{x} | s | p | n | \bar{x} | s | p |
| hbl DATZ | pN0 | 89 | 12,22 | 2,28 | n. s. | 75 | 12,35 | 2,21 | 0,0946 |
| | pN+ | 57 | 12,75 | 2,04 | | 85 | 11,82 | 2,00 | |
| hbl DNTZ | pN0 | 89 | 35,12 | 18,36 | n. s. | 75 | 33,72 | 16,93 | n. s. |
| | pN+ | 57 | 32,60 | 14,04 | | 85 | 37,68 | 21,54 | |
| hbl DMTZ | pN0 | 89 | 16,08 | 3,64 | n. s. | 75 | 16,23 | 3,83 | n. s. |
| | pN+ | 57 | 16,33 | 3,15 | | 85 | 15,39 | 2,58 | |
| hbl DITZ | pN0 | 89 | 21,87 | 7,79 | n. s. | 75 | 19,73 | 7,93 | n. s. |
| | pN+ | 57 | 27,29 | 31,58 | | 85 | 19,09 | 6,38 | |
| hbl DATL | pN0 | 89 | 32,06 | 40,03 | n. s. | 75 | 36,09 | 39,13 | n. s. |
| | pN+ | 57 | 36,94 | 38,47 | | 85 | 34,38 | 40,72 | |
| hbl DNTL | pN0 | 89 | 9,68 | 16,02 | n. s. | 75 | 7,50 | 11,69 | 0,0556 |
| | pN+ | 57 | 6,43 | 8,74 | | 85 | 5,33 | 10,55 | |
| hbl DMTL | pN0 | 89 | 25,06 | 25,88 | n. s. | 75 | 29,56 | 30,32 | n. s. |
| | pN+ | 57 | 28,63 | 25,19 | | 85 | 32,54 | 28,23 | |
| hbl DITL | pN0 | 89 | 13,49 | 19,13 | n. s. | 75 | 17,53 | 19,74 | n. s. |
| | pN+ | 57 | 16,91 | 22,92 | | 85 | 20,25 | 21,83 | |
| hbl NAC | pN0 | 89 | 42,48 | 18,77 | n. s. | 75 | 37,56 | 17,30 | 0,0009 |
| | pN+ | 57 | 38,14 | 16,13 | | 85 | 46,04 | 23,41 | |
| hbl RAC | pN0 | 89 | 41,92 | 12,59 | n. s. | 75 | 43,59 | 15,35 | n. s. |
| | pN+ | 57 | 42,12 | 13,14 | | 85 | 38,74 | 9,99 | |
| hbl QAC | pN0 | 89 | 1,22 | 0,93 | n. s. | 75 | 1,09 | 0,93 | 0,0021 |
| | pN+ | 57 | 1,11 | 0,86 | | 85 | 1,32 | 0,75 | |
| hbl NNC | pN0 | 89 | 7,50 | 7,73 | n. s. | 75 | 7,07 | 7,05 | n. s. |
| | pN+ | 57 | 8,70 | 8,66 | | 85 | 7,78 | 8,23 | |
| hbl RNC | pN0 | 89 | 32,52 | 35,26 | n. s. | 75 | 26,59 | 29,92 | n. s. |
| | pN+ | 57 | 33,46 | 32,20 | | 85 | 26,11 | 31,13 | |
| hbl QNC | pN0 | 89 | 0,76 | 0,78 | n. s. | 75 | 0,80 | 0,73 | n. s. |
| | pN+ | 57 | 1,06 | 3,28 | | 85 | 1,00 | 1,07 | |
| hbl NMC | pN0 | 89 | 30,76 | 15,71 | n. s. | 75 | 29,69 | 16,21 | 0,0050 |
| | pN+ | 57 | 30,07 | 14,82 | | 85 | 34,84 | 13,27 | |
| hbl RMC | pN0 | 89 | 48,76 | 16,79 | n. s. | 75 | 49,19 | 18,53 | n. s. |
| | pN+ | 57 | 48,70 | 16,15 | | 85 | 48,96 | 39,44 | |
| hbl QMC | pN0 | 89 | 0,82 | 0,82 | n. s. | 75 | 0,81 | 0,78 | 0,0154 |
| | pN+ | 57 | 0,77 | 0,61 | | 85 | 0,93 | 0,60 | |
| hbl NIC | pN0 | 89 | 21,65 | 16,14 | n. s. | 75 | 21,60 | 13,16 | n. s. |
| | pN+ | 57 | 17,96 | 14,02 | | 85 | 24,43 | 17,64 | |
| hbl RIC | pN0 | 89 | 39,60 | 23,58 | n. s. | 75 | 45,38 | 22,54 | n. s. |
| | pN+ | 57 | 42,16 | 26,10 | | 85 | 45,35 | 24,57 | |
| hbl QIC | pN0 | 89 | 1,03 | 2,23 | n. s. | 75 | 0,62 | 0,46 | n. s. |
| | pN+ | 57 | 0,79 | 1,16 | | 85 | 0,78 | 0,84 | |
| hbl Entropie | pN0 | 89 | 133,85 | 11,49 | n. s. | 75 | 126,40 | 10,19 | n. s. |
| | pN+ | 57 | 133,16 | 11,70 | | 85 | 127,02 | 9,62 | |

| Zelltyp | | Adenokarzinom | | | | Plattenepithelkarzinom | | | |
|---|-----|---------------|-----------|-------|--------|------------------------|-----------|-------|---------|
| Merkmal | pN | n | \bar{x} | s | p | n | \bar{x} | s | p |
| Bindung von Hyaluronsäure ohne Zugabe von Kalzium | | | | | | | | | |
| hok PAT | pN0 | 34 | 9,70 | 14,28 | n. s. | 35 | 9,21 | 1,35 | n. s. |
| | pN+ | 34 | 7,74 | 1,13 | | 39 | 9,33 | 2,04 | |
| hok PNT | pN0 | 34 | 17,94 | 14,54 | n. s. | 35 | 11,16 | 11,14 | n. s. |
| | pN+ | 34 | 15,44 | 10,81 | | 39 | 11,75 | 12,02 | |
| hok PMT | pN0 | 34 | 55,17 | 9,19 | n. s. | 35 | 55,57 | 10,65 | n. s. |
| | pN+ | 34 | 56,85 | 9,61 | | 39 | 56,45 | 14,08 | |
| hok PIT | pN0 | 34 | 27,52 | 13,43 | n. s. | 35 | 32,65 | 15,77 | n. s. |
| | pN+ | 34 | 27,02 | 15,27 | | 39 | 31,34 | 17,55 | |
| hok DATZ | pN0 | 34 | 12,41 | 2,46 | n. s. | 35 | 12,69 | 2,18 | 0,0786. |
| | pN+ | 34 | 12,58 | 2,10 | | 39 | 12,21 | 3,42 | |
| hok DNTZ | pN0 | 34 | 31,94 | 13,76 | n. s. | 35 | 37,2 | 18,90 | n. s. |
| | pN+ | 34 | 35,79 | 17,07 | | 39 | 33,05 | 19,42 | |
| hok DMTZ | pN0 | 34 | 16,59 | 3,77 | n. s. | 35 | 16,23 | 3,08 | n. s. |
| | pN+ | 34 | 16,47 | 3,31 | | 39 | 15,21 | 3,11 | |
| hok DITZ | pN0 | 34 | 23,32 | 8,34 | n. s. | 35 | 20,51 | 7,12 | n. s. |
| | pN+ | 34 | 23,55 | 8,31 | | 39 | 21,90 | 11,50 | |
| hok DATL | pN0 | 34 | 32,64 | 42,83 | n. s. | 35 | 42,80 | 43,10 | n. s. |
| | pN+ | 34 | 42,29 | 43,46 | | 39 | 35,94 | 41,35 | |
| hok DNTL | pN0 | 34 | 5,70 | 10,21 | n. s. | 35 | 5,00 | 7,04 | n. s. |
| | pN+ | 34 | 6,82 | 10,73 | | 39 | 6,33 | 10,98 | |
| hok DMTL | pN0 | 34 | 17,85 | 19,57 | 0,0050 | 35 | 24,77 | 23,22 | n. s. |
| | pN+ | 34 | 34,67 | 26,41 | | 39 | 30,41 | 25,41 | |
| hok DITL | pN0 | 34 | 10,08 | 16,30 | n. s. | 35 | 19,85 | 22,41 | n. s. |
| | pN+ | 34 | 8,59 | 10,21 | | 39 | 13,58 | 17,69 | |
| hok NAC | pN0 | 34 | 38,85 | 14,16 | n. s. | 35 | 41,80 | 14,18 | n. s. |
| | pN+ | 34 | 41,90 | 17,07 | | 39 | 41,56 | 17,06 | |
| hok RAC | pN0 | 34 | 39,65 | 10,44 | n. s. | 35 | 39,09 | 10,78 | n. s. |
| | pN+ | 34 | 47,38 | 37,17 | | 39 | 39,72 | 14,61 | |
| hok QAC | pN0 | 34 | 1,12 | 0,72 | n. s. | 35 | 1,21 | 0,65 | n. s. |
| | pN+ | 34 | 1,15 | 0,85 | | 39 | 1,37 | 1,22 | |
| hok NNC | pN0 | 34 | 8,94 | 7,74 | n. s. | 35 | 7,00 | 6,36 | n. s. |
| | pN+ | 34 | 7,97 | 5,90 | | 39 | 8,17 | 11,34 | |
| hok RNC | pN0 | 34 | 45,94 | 32,35 | n. s. | 35 | 24,37 | 28,75 | n. s. |
| | pN+ | 34 | 36,41 | 33,37 | | 39 | 32,58 | 34,51 | |
| hok QNC | pN0 | 34 | 0,44 | 0,45 | n. s. | 35 | 0,75 | 0,57 | n. s. |
| | pN+ | 34 | 0,76 | 0,89 | | 39 | 0,69 | 0,58 | |
| hok NMC | pN0 | 34 | 29,18 | 18,43 | n. s. | 35 | 32,14 | 15,29 | n. s. |
| | pN+ | 34 | 28,91 | 19,39 | | 39 | 35,56 | 16,48 | |
| hok RMC | pN0 | 34 | 49,29 | 14,99 | n. s. | 35 | 46,11 | 16,58 | n. s. |
| | pN+ | 34 | 53,58 | 20,37 | | 39 | 40,49 | 19,15 | |
| hok QMC | pN0 | 34 | 0,78 | 1,26 | n. s. | 35 | 0,88 | 0,68 | n. s. |
| | pN+ | 34 | 0,75 | 0,84 | | 39 | 1,15 | 0,91 | |

| Zelltyp | | Adenokarzinom | | | | Plattenepithelkarzinom | | | |
|--|-----|---------------|-----------|-------|---------|------------------------|-----------|-------|--------|
| Merkmal | pN | n | \bar{x} | s | p | n | \bar{x} | s | p |
| hok NIC | pN0 | 34 | 15,91 | 9,29 | n. s. | 35 | 22,94 | 15,20 | n. s. |
| | pN+ | 34 | 17,61 | 13,62 | | 39 | 23,13 | 20,05 | |
| hok RIC | pN0 | 34 | 49,82 | 21,45 | n. s. | 35 | 44,45 | 25,38 | n. s. |
| | pN+ | 34 | 44,64 | 20,56 | | 39 | 42,25 | 28,23 | |
| hok QIC | pN0 | 34 | 0,40 | 0,30 | n. s. | 33 | 0,72 | 0,63 | n. s. |
| | pN+ | 34 | 0,52 | 0,51 | | 33 | 0,87 | 0,95 | |
| hok Entropie | pN0 | 34 | 136,59 | 11,78 | n. s. | 35 | 129,20 | 10,63 | n. s. |
| | pN+ | 34 | 133,44 | 8,43 | | 39 | 127,62 | 11,58 | |
| Bindung von Hyaluronsäure mit Zugabe von Kalzium | | | | | | | | | |
| hmk PAT | pN0 | 21 | 12,76 | 18,01 | n. s. | 23 | 9,19 | 2,11 | n. s. |
| | pN+ | 16 | 7,76 | 1,15 | | 19 | 9,42 | 1,26 | |
| hmk PNT | pN0 | 21 | 16,31 | 14,08 | 0,0573 | 23 | 9,44 | 9,70 | n. s. |
| | pN+ | 16 | 8,87 | 6,95 | | 19 | 8,87 | 8,31 | |
| hmk PMT | pN0 | 21 | 52,10 | 13,92 | n. s. | 23 | 56,30 | 17,28 | n. s. |
| | pN+ | 16 | 57,31 | 12,05 | | 19 | 52,62 | 10,68 | |
| hmk PIT | pN0 | 21 | 29,27 | 17,57 | n. s. | 23 | 30,01 | 15,88 | 0,0614 |
| | pN+ | 16 | 33,83 | 16,23 | | 19 | 38,52 | 13,19 | |
| hmk DATZ | pN0 | 21 | 13,10 | 3,73 | n. s. | 23 | 12,00 | 1,98 | n. s. |
| | pN+ | 16 | 13,69 | 1,89 | | 19 | 12,26 | 1,76 | |
| hmk DNTZ | pN0 | 21 | 33,43 | 14,30 | n. s. | 23 | 33,57 | 10,11 | n. s. |
| | pN+ | 16 | 41,75 | 12,66 | | 19 | 37,26 | 12,38 | |
| hmk DMTZ | pN0 | 21 | 17,33 | 4,67 | n. s. | 23 | 14,96 | 2,74 | n. s. |
| | pN+ | 16 | 17,75 | 3,17 | | 19 | 15,95 | 2,55 | |
| hmk DITZ | pN0 | 21 | 20,24 | 6,93 | n. s. | 23 | 20,04 | 7,24 | n. s. |
| | pN+ | 16 | 23,81 | 7,95 | | 19 | 18,42 | 5,29 | |
| hmk DATL | pN0 | 21 | 35,52 | 37,89 | n. s. | 23 | 36,17 | 50,65 | n. s. |
| | pN+ | 16 | 56,50 | 46,71 | | 19 | 32,47 | 41,20 | |
| hmk DNTL | pN0 | 21 | 7,71 | 12,53 | n. s. | 23 | 9,30 | 15,89 | n. s. |
| | pN+ | 16 | 3,93 | 4,43 | | 19 | 6,42 | 13,41 | |
| hmk DMTL | pN0 | 21 | 32,61 | 41,46 | n. s. | 23 | 17,96 | 18,38 | n. s. |
| | pN+ | 16 | 28,37 | 27,43 | | 19 | 22,00 | 26,56 | |
| hmk DITL | pN0 | 21 | 13,61 | 17,17 | n. s. | 23 | 20,21 | 20,14 | n. s. |
| | pN+ | 16 | 27,62 | 34,18 | | 19 | 20,21 | 28,65 | |
| hmk NAC | pN0 | 21 | 40,67 | 25,56 | n. s. | 23 | 46,74 | 27,22 | n. s. |
| | pN+ | 16 | 42,75 | 13,00 | | 19 | 38,68 | 12,75 | |
| hmk RAC | pN0 | 21 | 41,95 | 11,02 | n. s. | 23 | 40,43 | 16,76 | n. s. |
| | pN+ | 16 | 39,69 | 9,36 | | 19 | 39,32 | 10,63 | |
| hmk QAC | pN0 | 21 | 1,29 | 1,45 | 0,0704 | 23 | 1,58 | 1,62 | n. s. |
| | pN+ | 16 | 1,19 | 0,66 | | 19 | 1,10 | 0,59 | |
| hmk NNC | pN0 | 21 | 9,66 | 12,71 | 0,0926. | 23 | 8,22 | 10,72 | n. s. |
| | pN+ | 16 | 4,43 | 4,57 | | 19 | 10,36 | 12,76 | |
| hmk RNC | pN0 | 21 | 31,38 | 30,91 | 0,0340 | 23 | 28,61 | 28,59 | n. s. |
| | pN+ | 16 | 11,81 | 19,31 | | 19 | 24,26 | 31,41 | |

| Zelltyp | | Adenokarzinom | | | | Plattenepithelkarzinom | | | |
|--------------|-----|---------------|-----------|-------|-------|------------------------|-----------|-------|--------|
| Merkmal | pN | n | \bar{x} | s | p | n | \bar{x} | s | p |
| hmk QNC | pN0 | 21 | 0,83 | 0,72 | n. s. | 23 | 0,61 | 0,45 | n. s. |
| | pN+ | 16 | 0,95 | 0,51 | | 19 | 2,21 | 5,46 | |
| hmk NMC | pN0 | 21 | 30,38 | 18,08 | n. s. | 23 | 39,43 | 27,57 | 0,0402 |
| | pN+ | 16 | 26,56 | 13,20 | | 19 | 25,68 | 16,41 | |
| hmk RMC | pN0 | 21 | 41,19 | 16,11 | n. s. | 23 | 45,43 | 15,47 | n. s. |
| | pN+ | 16 | 50,75 | 19,07 | | 19 | 49,79 | 19,71 | |
| hmk QMC | pN0 | 20 | 1,00 | 0,96 | n. s. | 23 | 1,22 | 1,90 | 0,0839 |
| | pN+ | 16 | 0,67 | 0,57 | | 19 | 0,67 | 0,62 | |
| hmk NIC | pN0 | 21 | 25,71 | 43,01 | n. s. | 23 | 19,34 | 15,67 | 0,0803 |
| | pN+ | 16 | 13,87 | 10,23 | | 19 | 26,11 | 13,58 | |
| hmk RIC | pN0 | 21 | 48,85 | 23,39 | n. s. | 23 | 51,43 | 30,87 | n. s. |
| | pN+ | 16 | 42,19 | 30,23 | | 19 | 42,52 | 17,91 | |
| hmk QIC | pN0 | 21 | 0,88 | 1,88 | n. s. | 23 | 0,59 | 0,63 | 0,0952 |
| | pN+ | 16 | 0,64 | 0,61 | | 19 | 0,73 | 0,49 | |
| hmk Entropie | pN0 | 21 | 136,33 | 12,26 | n. s. | 23 | 124,57 | 9,98 | n. s. |
| | pN+ | 16 | 133,13 | 6,66 | | 19 | 121,63 | 23,50 | |

Tabelle 60: Vergleich der Tumortypen betreffend der Lymphknotenmetastasierung (2)

| Zelltyp | | großzelliges Karzinom | | | | kleinzelliges Karzinom | | | |
|------------------------------------|-----|-----------------------|-----------|---------|----------|------------------------|-----------|---------|--------|
| Merkmal | pN | n | \bar{x} | s | p | n | \bar{x} | s | p |
| Alter in Jahren | pN0 | 36 | 59,55 | 7,89 | n. s. | 12 | 58,90 | 8,71 | n. s. |
| | pN+ | 27 | 56,06 | 9,52 | | 8 | 57,08 | 9,01 | |
| Überleben in Monaten | pN0 | 36 | 56,49 | 37,06 | 0,0018 | 12 | 39,53 | 30,39 | 0,0185 |
| | pN+ | 27 | 29,89 | 35,40 | | 8 | 21,37 | 32,48 | |
| Tumolvolumen (cm ³) | pN0 | 35 | 39,53 | 54,38 | 0,0036 | 10 | 50,32 | 72,85 | n. s. |
| | pN+ | 27 | 115,33 | 182,07 | | 8 | 23,66 | 40,87 | |
| Resektatvolumen (cm ³) | pN0 | 35 | 339,72 | 261,23 | < 0,0001 | 11 | 356,05 | 484,51 | 0,0104 |
| | pN+ | 27 | 1230,91 | 1052,41 | | 8 | 1308,88 | 1502,47 | |
| Gefäße | | | | | | | | | |
| Vv Bindegewebe (‰) | pN0 | 35 | 35,54 | 51,70 | n. s. | 12 | 32,25 | 26,09 | n. s. |
| | pN+ | 26 | 19,23 | 13,68 | | 7 | 24,00 | 12,37 | |
| Vv (‰) | pN0 | 35 | 76,46 | 59,44 | n. s. | 12 | 62,92 | 43,26 | n. s. |
| | pN+ | 26 | 59,00 | 34,47 | | 7 | 98,29 | 55,37 | |
| Sv (1/μm) | pN0 | 35 | 5,26 | 2,68 | n. s. | 12 | 5,25 | 2,30 | n. s. |
| | pN+ | 26 | 4,85 | 1,78 | | 7 | 5,43 | 2,07 | |
| kleinster Durchmesser (μm) | pN0 | 35 | 21,34 | 8,90 | 0,0414 | 12 | 17,67 | 5,28 | n. s. |
| | pN+ | 26 | 16,35 | 5,48 | | 7 | 21,14 | 5,93 | |
| mittlerer Umfang (μm) | pN0 | 35 | 123,17 | 43,26 | 0,0800 | 12 | 103,50 | 30,70 | 0,0754 |
| | pN+ | 26 | 103,08 | 36,91 | | 7 | 147,57 | 58,33 | |
| mittlere Fläche (μm ²) | pN0 | 35 | 2215,43 | 1865,92 | n. s. | 12 | 1337,42 | 768,78 | 0,0224 |
| | pN+ | 26 | 1479,62 | 1057,21 | | 7 | 3383,14 | 3099,09 | |
| Anteil < 20 μm Diff. (%) | pN0 | 35 | 15,03 | 10,95 | n. s. | 12 | 13,50 | 2,88 | n. s. |
| | pN+ | 26 | 13,58 | 6,62 | | 7 | 12,29 | 2,69 | |
| Anteil < 40 μm Diff. (%) | pN0 | 35 | 17,14 | 13,66 | n. s. | 12 | 15,17 | 3,49 | n. s. |
| | pN+ | 26 | 16,00 | 9,95 | | 7 | 13,29 | 3,82 | |
| Anteil < 60 μm Diff. (%) | pN0 | 35 | 17,49 | 15,07 | n. s. | 12 | 14,83 | 4,47 | n. s. |
| | pN+ | 26 | 16,27 | 12,48 | | 7 | 13,29 | 4,35 | |
| Anteil < 80 μm Diff. (%) | pN0 | 35 | 14,03 | 13,73 | n. s. | 12 | 11,25 | 5,28 | n. s. |
| | pN+ | 26 | 12,08 | 11,18 | | 7 | 10,43 | 4,08 | |
| Anteil ohne Diff. (%) | pN0 | 35 | 46,83 | 13,85 | n. s. | 12 | 45,25 | 9,71 | 0,0683 |
| | pN+ | 26 | 47,27 | 11,74 | | 7 | 43,71 | 13,85 | |
| Gefäße/Bild | pN0 | 35 | 5,01 | 2,46 | n. s | 12 | 5,7,50 | 1,88 | n. s. |
| | pN+ | 26 | 5,54 | 2,46 | | 7 | 4,2,71 | 2,27 | |
| Bindung von Galektin-1 | | | | | | | | | |
| g1b PAT | pN0 | 21 | 9,06 | 1,42 | n. s. | 7 | 8,48 | 0,97 | n. s. |
| | pN+ | 20 | 11,71 | 15,01 | | 4 | 7,84 | 1,14 | |
| g1b PNT | pN0 | 21 | 12,19 | 9,04 | n. s. | 7 | 16,53 | 9,25 | n. s. |
| | pN+ | 20 | 11,02 | 10,39 | | 4 | 23,20 | 9,43 | |
| g1b PMT | pN0 | 21 | 60,31 | 9,37 | n. s. | 7 | 57,14 | 9,68 | n. s. |
| | pN+ | 20 | 56,86 | 17,33 | | 4 | 61,63 | 6,02 | |

| Zelltyp | | großzelliges Karzinom | | | | kleinzelliges Karzinom | | | |
|----------|-----|-----------------------|-----------|-------|-------|------------------------|-----------|-------|-------|
| Merkmal | pN | n | \bar{x} | s | p | n | \bar{x} | s | p |
| g1b PIT | pN0 | 21 | 27,50 | 9,18 | n. s. | 7 | 26,33 | 15,13 | n. s. |
| | pN+ | 20 | 29,00 | 14,29 | | 4 | 15,17 | 10,23 | |
| g1b DATZ | pN0 | 21 | 12,76 | 2,77 | n. s. | 7 | 12,42 | 2,43 | n. s. |
| | pN+ | 20 | 12,10 | 2,75 | | 4 | 12,25 | 1,5 | |
| g1b DNTZ | pN0 | 21 | 32,00 | 12,56 | n. s. | 7 | 31,57 | 16,33 | n. s. |
| | pN+ | 20 | 34,20 | 18,26 | | 4 | 25,75 | 5,13 | |
| g1b DMTZ | pN0 | 21 | 16,05 | 4,46 | n. s. | 7 | 16,42 | 3,77 | n. s. |
| | pN+ | 20 | 14,40 | 4,73 | | 4 | 15,25 | 1,89 | |
| g1b DITZ | pN0 | 21 | 21,76 | 5,44 | n. s. | 7 | 21,57 | 4,96 | n. s. |
| | pN+ | 20 | 22,65 | 9,42 | | 4 | 30,50 | 16,68 | |
| g1b DATL | pN0 | 21 | 49,24 | 45,90 | n. s. | 7 | 45,86 | 36,24 | n. s. |
| | pN+ | 20 | 58,40 | 48,55 | | 4 | 11,75 | 23,50 | |
| g1b DNTL | pN0 | 21 | 7,43 | 16,30 | n. s. | 7 | 0,86 | 2,27 | n. s. |
| | pN+ | 20 | 7,45 | 15,32 | | 4 | 3,50 | 7,00 | |
| g1b DMTL | pN0 | 21 | 30,52 | 22,82 | n. s. | 7 | 28,00 | 28,79 | n. s. |
| | pN+ | 20 | 35,05 | 30,94 | | 4 | 9,25 | 13,20 | |
| g1b DITL | pN0 | 21 | 11,86 | 15,04 | n. s. | 7 | 20,86 | 37,99 | n. s. |
| | pN+ | 20 | 14,50 | 16,29 | | 4 | 11,75 | 14,06 | |
| g1b NAC | pN0 | 21 | 42,57 | 20,21 | n. s. | 7 | 41,71 | 11,00 | n. s. |
| | pN+ | 20 | 42,10 | 17,96 | | 4 | 43,50 | 7,05 | |
| g1b RAC | pN0 | 21 | 42,62 | 16,33 | n. s. | 7 | 41,00 | 11,69 | n. s. |
| | pN+ | 20 | 41,80 | 12,22 | | 4 | 36,50 | 4,20 | |
| g1b QAC | pN0 | 21 | 1,36 | 1,51 | n. s. | 7 | 1,19 | 0,80 | n. s. |
| | pN+ | 20 | 1,23 | 0,89 | | 4 | 1,21 | 0,28 | |
| g1b NNC | pN0 | 21 | 5,95 | 8,54 | n. s. | 7 | 9,00 | 13,98 | n. s. |
| | pN+ | 20 | 3,80 | 6,83 | | 4 | 13,75 | 7,50 | |
| g1b RNC | pN0 | 21 | 25,33 | 27,96 | n. s. | 7 | 50,00 | 49,14 | n. s. |
| | pN+ | 20 | 19,45 | 32,42 | | 4 | 57,00 | 11,34 | |
| g1b QNC | pN0 | 11 | 0,25 | 0,25 | n. s. | 5 | 0,31 | 0,49 | n. s. |
| | pN+ | 6 | 0,24 | 0,19 | | 4 | 0,26 | 0,16 | |
| g1b NMC | pN0 | 21 | 36,48 | 18,14 | n. s. | 7 | 28,57 | 15,81 | n. s. |
| | pN+ | 20 | 33,65 | 16,89 | | 4 | 28,00 | 8,29 | |
| g1b RMC | pN0 | 21 | 41,33 | 9,56 | n. s. | 7 | 45,86 | 13,95 | n. s. |
| | pN+ | 20 | 48,75 | 21,04 | | 4 | 46,00 | 16,75 | |
| g1b QMC | pN0 | 21 | 0,99 | 0,72 | n. s. | 7 | 0,75 | 0,53 | n. s. |
| | pN+ | 20 | 0,89 | 0,67 | | 4 | 0,67 | 0,28 | |
| g1b NIC | pN0 | 21 | 19,14 | 10,47 | n. s. | 7 | 14,85 | 8,05 | n. s. |
| | pN+ | 20 | 20,25 | 16,76 | | 4 | 8,50 | 7,00 | |
| g1b RIC | pN0 | 21 | 42,81 | 24,09 | n. s. | 7 | 55,86 | 22,16 | n. s. |
| | pN+ | 20 | 40,35 | 23,17 | | 4 | 44,50 | 47,06 | |
| g1b QIC | pN0 | 20 | 0,55 | 0,39 | n. s. | 7 | 0,33 | 0,22 | n. s. |
| | pN+ | 18 | 0,67 | 0,70 | | 4 | 0,32 | 0,27 | |

| Zelltyp | | großzelliges Karzinom | | | | kleinzelliges Karzinom | | | |
|---------------------------|-----|-----------------------|-----------|-------|--------|------------------------|-----------|-------|--------|
| Merkmal | pN | n | \bar{x} | s | p | n | \bar{x} | s | p |
| g1b Entropie | pN0 | 21 | 132,33 | 9,20 | n. s. | 7 | 135,71 | 12,78 | n. s. |
| | pN+ | 20 | 130,15 | 11,58 | | 4 | 140,75 | 4,27 | |
| Expression von Galektin-1 | | | | | | | | | |
| g1ak PAT | pN0 | 20 | 8,73 | 1,39 | n. s. | 3 | 8,80 | 0,35 | n. s. |
| | pN+ | 14 | 10,87 | 7,65 | | 2 | 8,30 | 2,40 | |
| g1ak PNT | pN0 | 20 | 13,50 | 19,63 | n. s. | 3 | 11,57 | 9,86 | n. s. |
| | pN+ | 14 | 17,07 | 14,74 | | 2 | 10,40 | 6,78 | |
| g1ak PMT | pN0 | 20 | 60,66 | 11,76 | n. s. | 3 | 55,09 | 29,45 | n. s. |
| | pN+ | 14 | 56,17 | 15,46 | | 2 | 60,30 | 2,68 | |
| g1ak PIT | pN0 | 20 | 29,30 | 14,68 | n. s. | 3 | 22,33 | 14,01 | n. s. |
| | pN+ | 14 | 22,14 | 13,77 | | 2 | 29,30 | 9,47 | |
| g1ak DATZ | pN0 | 20 | 14,05 | 5,38 | n. s. | 3 | 14,67 | 1,15 | n. s. |
| | pN+ | 14 | 13,50 | 3,54 | | 2 | 14,00 | 1,41 | |
| g1ak DNTZ | pN0 | 20 | 36,15 | 23,97 | n. s. | 3 | 23,33 | 20,23 | n. s. |
| | pN+ | 14 | 38,35 | 19,01 | | 2 | 40,50 | 7,78 | |
| g1ak DMTZ | pN0 | 20 | 15,85 | 3,15 | n. s. | 3 | 17,66 | 3,05 | n. s. |
| | pN+ | 14 | 16,57 | 3,83 | | 2 | 17,50 | 2,12 | |
| g1ak DITZ | pN0 | 20 | 21,80 | 6,66 | n. s. | 3 | 27,33 | 5,03 | n. s. |
| | pN+ | 14 | 23,85 | 8,86 | | 2 | 24,00 | 1,41 | |
| g1ak DATL | pN0 | 20 | 14,80 | 26,43 | 0,0853 | 3 | 66,00 | 28,00 | n. s. |
| | pN+ | 14 | 45,21 | 52,71 | | 2 | 0,00 | 0,00 | |
| g1ak DNTL | pN0 | 20 | 1,25 | 3,62 | n. s. | 3 | 0,00 | 0,00 | n. s. |
| | pN+ | 14 | 6,07 | 15,27 | | 2 | 0,00 | 0,00 | |
| g1ak DMTL | pN0 | 20 | 41,45 | 49,04 | n. s. | 3 | 34,00 | 17,44 | n. s. |
| | pN+ | 14 | 31,85 | 24,44 | | 2 | 14,00 | 19,80 | |
| g1ak DITL | pN0 | 20 | 18,30 | 37,83 | n. s. | 3 | 13,67 | 14,01 | n. s. |
| | pN+ | 14 | 15,43 | 18,27 | | 2 | 0,00 | 0,00 | |
| g1ak NAC | pN0 | 20 | 42,85 | 12,23 | n. s. | 3 | 24,33 | 12,66 | n. s. |
| | pN+ | 14 | 39,07 | 20,39 | | 2 | 34,00 | 8,49 | |
| g1ak RAC | pN0 | 20 | 40,05 | 11,37 | n. s. | 3 | 49,66 | 21,93 | n. s. |
| | pN+ | 14 | 41,07 | 12,59 | | 2 | 37,50 | 3,54 | |
| g1ak QAC | pN0 | 20 | 1,21 | 0,60 | n. s. | 3 | 0,60 | 0,43 | n. s. |
| | pN+ | 14 | 1,17 | 0,95 | | 2 | 0,92 | 0,31 | |
| g1ak NNC | pN0 | 20 | 4,45 | 5,35 | n. s. | 3 | 10,67 | 10,06 | n. s. |
| | pN+ | 14 | 9,00 | 9,45 | | 2 | 4,00 | 5,65 | |
| g1ak RNC | pN0 | 20 | 32,75 | 33,94 | n. s. | 3 | 31,33 | 27,15 | n. s. |
| | pN+ | 14 | 25,85 | 25,78 | | 2 | 19,50 | 27,57 | |
| g1ak QNC | pN0 | 11 | 0,14 | 9,81 | 0,0257 | 3 | 0,34 | 0,13 | n. s. |
| | pN+ | 8 | 0,39 | 0,30 | | 2 | 0,20 | 0,00 | |
| g1ak NMC | pN0 | 20 | 34,25 | 14,50 | n. s. | 3 | 25,67 | 12,74 | n. s. |
| | pN+ | 14 | 30,00 | 11,98 | | 2 | 24,00 | 8,48 | |
| g1ak RMC | pN0 | 20 | 44,45 | 14,82 | n. s. | 3 | 45,33 | 6,51 | 0,0832 |
| | pN+ | 14 | 43,92 | 12,13 | | 2 | 70,50 | 24,75 | |

| Zelltyp | | großzelliges Karzinom | | | | kleinzelliges Karzinom | | | |
|------------------------|-----|-----------------------|-----------|-------|--------|------------------------|-----------|-------|--------|
| Merkmal | pN | n | \bar{x} | s | p | n | \bar{x} | s | p |
| g1ak QMC | pN0 | 20 | 0,94 | 0,69 | n. s. | 3 | 0,60 | 0,33 | n. s. |
| | pN+ | 14 | 0,77 | 0,51 | | 2 | 0,39 | 0,26 | |
| g1ak NIC | pN0 | 20 | 21,1 | 18,16 | n. s. | 3 | 12,67 | 5,03 | n. s. |
| | pN+ | 14 | 19,42 | 18,24 | | 2 | 20,00 | 5,65 | |
| g1ak RIC | pN0 | 20 | 44,30 | 27,77 | n. s. | 3 | 60,33 | 20,03 | n. s. |
| | pN+ | 14 | 41,21 | 20,73 | | 2 | 51,50 | 19,09 | |
| g1ak QIC | pN0 | 20 | 1,03 | 1,55 | n. s. | 3 | 0,22 | 0,10 | n. s. |
| | pN+ | 14 | 0,56 | 0,66 | | 2 | 0,43 | 0,27 | |
| g1ak Entropie | pN0 | 20 | 130,35 | 9,63 | n. s. | 3 | 127,00 | 5,85 | n. s. |
| | pN+ | 14 | 135,35 | 11,32 | | 2 | 139,50 | 20,50 | |
| Bindung von Galektin-3 | | | | | | | | | |
| g3b PAT | pN0 | 14 | 8,81 | 1,83 | n. s. | 5 | 8,19 | 1,70 | 0,0857 |
| | pN+ | 10 | 7,96 | 1,56 | | 4 | 6,02 | 1,50 | |
| g3b PNT | pN0 | 14 | 18,00 | 16,22 | n. s. | 5 | 19,75 | 12,12 | n. s. |
| | pN+ | 10 | 11,25 | 11,27 | | 4 | 23,89 | 27,19 | |
| g3b PMT | pN0 | 14 | 53,53 | 10,14 | n. s. | 5 | 49,82 | 4,78 | n. s. |
| | pN+ | 10 | 60,58 | 12,02 | | 4 | 46,31 | 13,09 | |
| g3b PIT | pN0 | 14 | 25,99 | 16,67 | n. s. | 5 | 30,43 | 14,15 | n. s. |
| | pN+ | 10 | 28,16 | 14,91 | | 4 | 29,80 | 26,18 | |
| g3b DATZ | pN0 | 14 | 11,64 | 4,24 | n. s. | 5 | 13,60 | 1,51 | 0,0628 |
| | pN+ | 10 | 12,30 | 3,09 | | 4 | 11,00 | 2,16 | |
| g3b DNTZ | pN0 | 14 | 32,21 | 21,38 | n. s. | 5 | 30,00 | 6,20 | n. s. |
| | pN+ | 10 | 36,90 | 14,99 | | 4 | 35,50 | 22,95 | |
| g3b DMTZ | pN0 | 14 | 16,50 | 4,38 | n. s. | 5 | 18,80 | 2,17 | n. s. |
| | pN+ | 10 | 15,50 | 3,97 | | 4 | 16,00 | 3,92 | |
| g3b DITZ | pN0 | 14 | 23,14 | 7,64 | n. s. | 5 | 24,00 | 7,52 | n. s. |
| | pN+ | 10 | 24,40 | 12,69 | | 4 | 28,25 | 24,20 | |
| g3b DATL | pN0 | 14 | 34,79 | 40,13 | n. s. | 5 | 29,60 | 40,92 | n. s. |
| | pN+ | 10 | 25,50 | 40,19 | | 4 | 39,75 | 79,50 | |
| g3b DNTL | pN0 | 14 | 8,35 | 15,58 | n. s. | 5 | 5,60 | 7,67 | n. s. |
| | pN+ | 10 | 2,80 | 8,85 | | 4 | 0,00 | 0,00 | |
| g3b DMTL | pN0 | 14 | 19,43 | 19,62 | n. s. | 5 | 22,40 | 24,28 | n. s. |
| | pN+ | 10 | 36,40 | 41,31 | | 4 | 10,50 | 13,40 | |
| g3b DITL | pN0 | 14 | 9,28 | 15,71 | n. s. | 5 | 8,20 | 12,42 | n. s. |
| | pN+ | 10 | 24,90 | 25,80 | | 4 | 3,50 | 7,00 | |
| g3b NAC | pN0 | 14 | 45,07 | 22,18 | 0,0374 | 5 | 32,80 | 12,75 | n. s. |
| | pN+ | 10 | 29,40 | 15,77 | | 4 | 40,00 | 6,48 | |
| g3b RAC | pN0 | 14 | 37,07 | 13,29 | 0,0430 | 5 | 49,80 | 10,33 | n. s. |
| | pN+ | 10 | 50,40 | 19,77 | | 4 | 42,25 | 12,68 | |
| g3b QAC | pN0 | 14 | 1,43 | 1,03 | 0,0497 | 5 | 0,73 | 0,44 | n. s. |
| | pN+ | 10 | 0,71 | 0,50 | | 4 | 1,00 | 0,27 | |
| g3b NNC | pN0 | 14 | 9,50 | 11,14 | n. s. | 5 | 9,00 | 3,74 | n. s. |
| | pN+ | 10 | 3,00 | 4,24 | | 4 | 12,75 | 14,73 | |

| Zelltyp | | großzelliges Karzinom | | | | kleinzelliges Karzinom | | | |
|---------------------------|-----|-----------------------|-----------|-------|--------|------------------------|-----------|-------|--------|
| Merkmal | pN | n | \bar{x} | s | p | n | \bar{x} | s | p |
| g3b RNC | pN0 | 14 | 22,28 | 24,10 | n. s. | 5 | 71,60 | 29,88 | 0,0490 |
| | pN+ | 10 | 22,10 | 36,98 | | 4 | 19,50 | 23,44 | |
| g3b QNC | pN0 | 8 | 0,46 | 0,27 | n. s. | 5 | 0,19 | 0,21 | n. s. |
| | pN+ | 4 | 0,23 | 0,24 | | 2 | 0,68 | 0,18 | |
| g3b NMC | pN0 | 14 | 30,07 | 17,19 | n. s. | 5 | 19,40 | 8,96 | n. s. |
| | pN+ | 10 | 27,60 | 9,21 | | 4 | 25,50 | 1,73 | |
| g3b RMC | pN0 | 14 | 48,71 | 17,15 | n. s. | 5 | 43,40 | 12,21 | n. s. |
| | pN+ | 10 | 49,1 | 22,91 | | 4 | 41,50 | 8,34 | |
| g3b QMC | pN0 | 14 | 0,75 | 0,55 | n. s. | 5 | 0,52 | 0,42 | n. s. |
| | pN+ | 10 | 0,71 | 0,47 | | 4 | 0,64 | 0,17 | |
| g3b NIC | pN0 | 14 | 21,85 | 18,10 | n. s. | 5 | 19,20 | 12,02 | n. s. |
| | pN+ | 10 | 17,50 | 21,08 | | 4 | 14,75 | 17,27 | |
| g3b RIC | pN0 | 14 | 50,00 | 22,89 | 0,0321 | 5 | 57,60 | 21,82 | 0,0490 |
| | pN+ | 10 | 27,70 | 24,28 | | 4 | 19,00 | 24,37 | |
| g3b QIC | pN0 | 14 | 0,60 | 0,72 | n. s. | 5 | 0,40 | 0,37 | n. s. |
| | pN+ | 10 | 0,83 | 0,99 | | 4 | 0,84 | 0,27 | |
| g3b Entropie | pN0 | 14 | 137,36 | 13,05 | 0,0836 | 5 | 144,40 | 13,57 | n. s. |
| | pN+ | 10 | 127,50 | 10,46 | | 4 | 143,00 | 6,78 | |
| Expression von Galektin-3 | | | | | | | | | |
| g3ak PAT | pN0 | 22 | 8,66 | 1,28 | n. s. | 5 | 9,58 | 1,43 | 0,0353 |
| | pN+ | 14 | 8,89 | 1,33 | | 6 | 7,44 | 1,73 | |
| g3ak PNT | pN0 | 22 | 11,79 | 8,99 | 0,0349 | 5 | 6,03 | 3,53 | n. s. |
| | pN+ | 14 | 22,36 | 15,50 | | 6 | 17,54 | 17,50 | |
| g3ak PMT | pN0 | 22 | 54,24 | 6,96 | n. s. | 5 | 53,61 | 12,75 | n. s. |
| | pN+ | 14 | 56,24 | 6,95 | | 6 | 53,79 | 5,74 | |
| g3ak PIT | pN0 | 22 | 33,96 | 11,79 | 0,0058 | 5 | 40,35 | 15,03 | n. s. |
| | pN+ | 14 | 21,39 | 12,85 | | 6 | 28,66 | 15,66 | |
| g3ak DATZ | pN0 | 22 | 12,45 | 2,24 | n. s. | 5 | 12,40 | 2,79 | n. s. |
| | pN+ | 14 | 12,93 | 2,52 | | 6 | 12,33 | 2,33 | |
| g3ak DNTZ | pN0 | 22 | 38,55 | 19,81 | n. s. | 5 | 36,60 | 6,31 | n. s. |
| | pN+ | 14 | 31,07 | 13,98 | | 6 | 35,00 | 10,71 | |
| g3ak DMTZ | pN0 | 22 | 16,09 | 3,05 | n. s. | 5 | 16,20 | 4,92 | n. s. |
| | pN+ | 14 | 16,64 | 3,58 | | 6 | 16,50 | 2,16 | |
| g3ak DITZ | pN0 | 22 | 20,00 | 5,49 | 0,0662 | 5 | 17,40 | 4,34 | n. s. |
| | pN+ | 14 | 26,28 | 10,60 | | 6 | 29,50 | 23,28 | |
| g3ak DATL | pN0 | 22 | 35,22 | 45,80 | n. s. | 5 | 22,00 | 30,94 | n. s. |
| | pN+ | 14 | 34,28 | 55,41 | | 6 | 0,00 | 0,00 | |
| g3ak DNTL | pN0 | 22 | 2,27 | 5,77 | n. s. | 5 | 0,40 | 0,89 | n. s. |
| | pN+ | 14 | 21,14 | 40,99 | | 6 | 0,00 | 0,00 | |
| g3ak DMTL | pN0 | 22 | 26,91 | 31,70 | n. s. | 5 | 26,00 | 24,96 | n. s. |
| | pN+ | 14 | 35,14 | 50,59 | | 6 | 23,30 | 21,08 | |
| g3ak DITL | pN0 | 22 | 13,68 | 17,54 | n. s. | 5 | 8,80 | 15,16 | n. s. |
| | pN+ | 14 | 17,92 | 32,00 | | 6 | 18,67 | 22,86 | |

| Zelltyp | | großzelliges Karzinom | | | | kleinzelliges Karzinom | | | |
|-------------------|-----|-----------------------|-----------|-------|--------|------------------------|-----------|-------|--------|
| Merkmal | pN | n | \bar{x} | s | p | n | \bar{x} | s | p |
| g3ak NAC | pN0 | 22 | 41,50 | 25,36 | n. s. | 5 | 48,40 | 19,24 | n. s. |
| | pN+ | 14 | 38,93 | 17,16 | | 6 | 41,33 | 10,41 | |
| g3ak RAC | pN0 | 22 | 40,95 | 13,97 | n. s. | 5 | 35,60 | 11,59 | n. s. |
| | pN+ | 14 | 38,86 | 13,55 | | 6 | 37,17 | 5,42 | |
| g3ak QAC | pN0 | 22 | 1,40 | 1,66 | n. s. | 5 | 1,61 | 1,10 | n. s. |
| | pN+ | 14 | 1,25 | 0,90 | | 6 | 1,16 | 0,48 | |
| g3ak NNC | pN0 | 22 | 8,27 | 6,73 | n. s. | 5 | 3,60 | 4,16 | n. s. |
| | pN+ | 14 | 11,71 | 9,66 | | 6 | 8,67 | 9,69 | |
| g3ak RNC | pN0 | 22 | 33,37 | 31,78 | 0,0996 | 5 | 24,00 | 29,25 | n. s. |
| | pN+ | 14 | 51,92 | 27,01 | | 6 | 21,67 | 23,96 | |
| g3ak QNC | pN0 | 22 | 0,29 | 0,28 | n. s. | 5 | 0,25 | 0,25 | n. s. |
| | pN+ | 14 | 0,28 | 0,28 | | 6 | 0,36 | 0,23 | |
| g3ak NMC | pN0 | 22 | 28,31 | 14,63 | n. s. | 5 | 26,80 | 12,03 | n. s. |
| | pN+ | 14 | 34,36 | 14,26 | | 6 | 29,00 | 10,31 | |
| g3ak RMC | pN0 | 22 | 52,63 | 19,19 | 0,0792 | 5 | 60,20 | 32,72 | n. s. |
| | pN+ | 14 | 41,57 | 12,82 | | 6 | 53,17 | 19,11 | |
| g3ak QMC | pN0 | 22 | 0,67 | 0,49 | 0,0976 | 5 | 0,66 | 0,59 | n. s. |
| | pN+ | 14 | 1,02 | 0,74 | | 6 | 0,64 | 0,36 | |
| g3ak NIC | pN0 | 22 | 23,68 | 12,33 | 0,0531 | 5 | 35,60 | 11,13 | 0,0546 |
| | pN+ | 14 | 15,21 | 9,83 | | 6 | 17,67 | 13,31 | |
| g3ak RIC | pN0 | 22 | 47,59 | 17,70 | n. s. | 5 | 28,60 | 9,69 | n. s. |
| | pN+ | 14 | 40,71 | 23,03 | | 6 | 44,83 | 26,25 | |
| g3ak QIC | pN0 | 22 | 0,64 | 0,56 | n. s. | 5 | 1,39 | 0,65 | 0,0472 |
| | pN+ | 12 | 0,41 | 0,25 | | 6 | 0,47 | 0,33 | |
| g3ak Entropie | pN0 | 22 | 132,14 | 12,38 | n. s. | 5 | 124,00 | 5,78 | 0,0176 |
| | pN+ | 14 | 137,93 | 15,68 | | 6 | 139,67 | 9,37 | |
| Bindung von CG-16 | | | | | | | | | |
| cg16 PAT | pN0 | 14 | 8,91 | 0,92 | n. s. | 6 | 8,95 | 1,75 | n. s. |
| | pN+ | 18 | 8,31 | 2,24 | | 2 | 8,44 | 1,75 | |
| cg16 PNT | pN0 | 14 | 15,47 | 10,24 | n. s. | 6 | 7,65 | 5,95 | n. s. |
| | pN+ | 18 | 17,52 | 16,44 | | 2 | 10,64 | 2,78 | |
| cg16 PMT | pN0 | 14 | 58,13 | 10,96 | n. s. | 6 | 63,24 | 10,43 | n. s. |
| | pN+ | 18 | 54,05 | 8,54 | | 2 | 69,77 | 3,44 | |
| cg16 PIT | pN0 | 14 | 26,40 | 11,68 | n. s. | 6 | 29,11 | 10,49 | n. s. |
| | pN+ | 18 | 28,49 | 14,91 | | 2 | 19,60 | 6,22 | |
| cg16 DATZ | pN0 | 14 | 13,86 | 1,66 | n. s. | 6 | 11,83 | 3,19 | n. s. |
| | pN+ | 18 | 14,50 | 3,42 | | 2 | 12,50 | 0,71 | |
| cg16 DNTZ | pN0 | 14 | 37,00 | 11,43 | n. s. | 6 | 38,67 | 29,32 | n. s. |
| | pN+ | 18 | 35,00 | 18,88 | | 2 | 34,50 | 3,54 | |
| cg16 DMTZ | pN0 | 14 | 17,50 | 2,82 | n. s. | 6 | 14,50 | 5,28 | n. s. |
| | pN+ | 18 | 18,94 | 5,09 | | 2 | 14,00 | 1,41 | |
| cg16 DITZ | pN0 | 14 | 25,50 | 8,60 | n. s. | 6 | 21,33 | 8,64 | n. s. |
| | pN+ | 18 | 24,44 | 10,47 | | 2 | 25,00 | 7,07 | |

| Zelltyp | | großzelliges Karzinom | | | | kleinzelliges Karzinom | | | |
|--|-----|-----------------------|-----------|-------|-------|------------------------|-----------|-------|--------|
| Merkmal | pN | n | \bar{x} | s | p | n | \bar{x} | s | p |
| cg16 DATL | pN0 | 14 | 46,14 | 39,54 | n. s. | 6 | 67,33 | 39,41 | n. s. |
| | pN+ | 18 | 40,06 | 39,52 | | 2 | 87,50 | 4,95 | |
| cg16 DNTL | pN0 | 14 | 12,14 | 28,69 | n. s. | 6 | 3,83 | 4,02 | n. s. |
| | pN+ | 18 | 8,55 | 10,96 | | 2 | 5,50 | 4,94 | |
| cg16 DMTL | pN0 | 14 | 28,42 | 26,61 | n. s. | 6 | 36,50 | 24,40 | n. s. |
| | pN+ | 18 | 27,11 | 19,46 | | 2 | 15,00 | 18,40 | |
| cg16 DITL | pN0 | 14 | 18,07 | 18,60 | n. s. | 6 | 16,00 | 12,41 | n. s. |
| | pN+ | 18 | 17,22 | 19,63 | | 2 | 8,00 | 8,48 | |
| cg16 NAC | pN0 | 14 | 31,14 | 10,35 | n. s. | 6 | 52,00 | 17,03 | n. s. |
| | pN+ | 18 | 32,44 | 11,09 | | 2 | 51,00 | 12,73 | |
| cg16 RAC | pN0 | 14 | 47,78 | 11,91 | n. s. | 6 | 31,50 | 11,52 | n. s. |
| | pN+ | 18 | 15,89 | 15,21 | | 2 | 38,50 | 4,95 | |
| cg16 QAC | pN0 | 14 | 0,72 | 0,33 | n. s. | 6 | 2,05 | 1,35 | n. s. |
| | pN+ | 18 | 0,82 | 0,44 | | 2 | 1,36 | 0,51 | |
| cg16 NNC | pN0 | 14 | 7,86 | 7,23 | n. s. | 6 | 5,83 | 6,01 | n. s. |
| | pN+ | 18 | 8,05 | 7,09 | | 2 | 9,00 | 4,24 | |
| cg16 RNC | pN0 | 14 | 34,21 | 26,61 | n. s. | 6 | 17,5 | 29,28 | n. s. |
| | pN+ | 18 | 37,06 | 29,31 | | 2 | 62,00 | 12,73 | |
| cg16 QNC | pN0 | 14 | 0,50 | 0,46 | n. s. | 6 | 0,79 | 0,34 | 0,0331 |
| | pN+ | 18 | 0,71 | 0,91 | | 2 | 0,14 | 0,04 | |
| cg16 NMC | pN0 | 14 | 23,93 | 16,24 | n. s. | 6 | 31,33 | 16,42 | n. s. |
| | pN+ | 18 | 25,17 | 14,01 | | 2 | 41,00 | 26,87 | |
| cg16 RMC | pN0 | 14 | 54,50 | 22,09 | n. s. | 6 | 43,83 | 19,85 | n. s. |
| | pN+ | 18 | 52,00 | 18,83 | | 2 | 47,50 | 30,41 | |
| cg16 QMC | pN0 | 14 | 0,66 | 0,75 | n. s. | 6 | 0,94 | 0,73 | n. s. |
| | pN+ | 18 | 0,60 | 0,47 | | 2 | 1,31 | 1,41 | |
| cg16 NIC | pN0 | 14 | 12,85 | 7,94 | n. s. | 6 | 21,50 | 19,09 | n. s. |
| | pN+ | 18 | 13,66 | 12,62 | | 2 | 7,00 | 7,07 | |
| cg16 RIC | pN0 | 14 | 59,14 | 30,14 | n. s. | 6 | 53,66 | 41,90 | n. s. |
| | pN+ | 18 | 49,61 | 30,65 | | 2 | 37,50 | 50,20 | |
| cg16 QIC | pN0 | 14 | 0,35 | 0,32 | n. s. | 6 | 0,90 | 1,19 | n. s. |
| | pN+ | 18 | 0,49 | 0,45 | | 2 | 0,58 | 0,59 | |
| cg16 Entropie | pN0 | 14 | 127,93 | 11,70 | n. s. | 6 | 126,83 | 6,31 | n. s. |
| | pN+ | 18 | 132,94 | 7,89 | | 2 | 128,00 | 0,00 | |
| Expression von heparinbindendem Lektin | | | | | | | | | |
| hbl PAT | pN0 | 25 | 8,76 | 1,93 | n. s. | 3 | 9,50 | 1,09 | n. s. |
| | pN+ | 16 | 8,51 | 1,11 | | 2 | 10,17 | 0,71 | |
| hbl PNT | pN0 | 25 | 16,34 | 12,38 | n. s. | 3 | 4,61 | 2,09 | n. s. |
| | pN+ | 16 | 16,85 | 11,85 | | 2 | 10,84 | 8,25 | |
| hbl PMT | pN0 | 25 | 55,35 | 12,38 | n. s. | 3 | 54,39 | 11,43 | n. s. |
| | pN+ | 16 | 56,43 | 9,84 | | 2 | 61,50 | 9,66 | |
| hbl PIT | pN0 | 25 | 28,30 | 17,71 | n. s. | 3 | 41,00 | 9,35 | n. s. |
| | pN+ | 16 | 26,28 | 19,02 | | 2 | 27,67 | 17,91 | |

| Zelltyp | | großzelliges Karzinom | | | | kleinzelliges Karzinom | | | |
|--------------|-----|-----------------------|-----------|-------|--------|------------------------|-----------|-------|--------|
| Merkmal | pN | n | \bar{x} | s | p | n | \bar{x} | s | p |
| hbl DATZ | pN0 | 25 | 13,92 | 1,91 | n. s. | 3 | 10,0 | 1,00 | 0,0755 |
| | pN+ | 16 | 15,06 | 3,34 | | 2 | 12,00 | 0,00 | |
| hbl DNTZ | pN0 | 25 | 36,92 | 11,70 | n. s. | 3 | 42,00 | 13,00 | n. s. |
| | pN+ | 16 | 41,88 | 20,05 | | 2 | 41,50 | 19,09 | |
| hbl DMTZ | pN0 | 25 | 18,08 | 3,71 | n. s. | 3 | 13,33 | 2,31 | n. s. |
| | pN+ | 16 | 19,75 | 5,82 | | 2 | 15,00 | 1,41 | |
| hbl DITZ | pN0 | 25 | 25,00 | 8,50 | n. s. | 3 | 14,67 | 1,15 | n. s. |
| | pN+ | 16 | 31,13 | 18,50 | | 2 | 22,50 | 7,78 | |
| hbl DATL | pN0 | 25 | 38,92 | 44,81 | n. s. | 3 | 62,67 | 25,38 | 0,0755 |
| | pN+ | 16 | 46,31 | 37,69 | | 2 | 34,50 | 45,96 | |
| hbl DNTL | pN0 | 25 | 7,56 | 11,13 | n. s. | 3 | 4,00 | 2,00 | n. s. |
| | pN+ | 16 | 6,5 | 6,66 | | 2 | 30,00 | 36,77 | |
| hbl DMTL | pN0 | 25 | 30,12 | 28,19 | n. s. | 3 | 19,33 | 8,08 | n. s. |
| | pN+ | 16 | 36,52 | 30,47 | | 2 | 37,50 | 26,16 | |
| hbl DITL | pN0 | 25 | 17,36 | 24,17 | n. s. | 3 | 30,67 | 14,19 | n. s. |
| | pN+ | 16 | 16,81 | 16,69 | | 2 | 15,50 | 19,09 | |
| hbl NAC | pN0 | 25 | 34,32 | 13,72 | 0,0628 | 3 | 44,33 | 22,28 | n. s. |
| | pN+ | 16 | 27,94 | 9,92 | | 2 | 56,00 | 14,14 | |
| hbl RAC | pN0 | 25 | 46,92 | 15,86 | n. s. | 3 | 41,00 | 12,49 | n. s. |
| | pN+ | 16 | 47,19 | 11,20 | | 2 | 34,00 | 5,66 | |
| hbl QAC | pN0 | 25 | 0,85 | 0,45 | n. s. | 3 | 1,22 | 0,90 | n. s. |
| | pN+ | 16 | 0,66 | 0,35 | | 2 | 1,71 | 0,70 | |
| hbl NNC | pN0 | 25 | 9,32 | 7,77 | n. s. | 3 | 4,66 | 2,31 | n. s. |
| | pN+ | 16 | 8,00 | 6,95 | | 2 | 7,50 | 7,78 | |
| hbl RNC | pN0 | 25 | 43,56 | 34,06 | 0,0454 | 3 | 2,00 | 0,00 | n. s. |
| | pN+ | 16 | 23,5 | 24,75 | | 2 | 30,00 | 39,60 | |
| hbl QNC | pN0 | 25 | 0,48 | 0,40 | 0,0762 | 3 | 2,33 | 1,15 | n. s. |
| | pN+ | 16 | 0,95 | 0,84 | | 2 | 0,61 | 0,54 | |
| hbl NMC | pN0 | 25 | 24,68 | 14,33 | 0,0819 | 3 | 49,67 | 14,22 | 0,0832 |
| | pN+ | 16 | 18,56 | 13,28 | | 2 | 34,50 | 2,12 | |
| hbl RMC | pN0 | 25 | 57,36 | 21,10 | n. s. | 3 | 35,33 | 7,64 | n. s. |
| | pN+ | 16 | 54,13 | 15,51 | | 2 | 48,00 | 16,97 | |
| hbl QMC | pN0 | 25 | 0,61 | 0,69 | n. s. | 3 | 1,52 | 0,81 | n. s. |
| | pN+ | 16 | 0,40 | 0,36 | | 2 | 0,78 | 0,32 | |
| hbl NIC | pN0 | 25 | 14,64 | 10,28 | n. s. | 3 | 17,33 | 8,08 | n. s. |
| | pN+ | 16 | 10,31 | 10,01 | | 2 | 19,50 | 9,19 | |
| hbl RIC | pN0 | 25 | 55,48 | 30,59 | 0,0854 | 3 | 69,33 | 27,75 | n. s. |
| | pN+ | 16 | 35,62 | 28,56 | | 2 | 73,00 | 41,01 | |
| hbl QIC | pN0 | 25 | 0,47 | 0,51 | n. s. | 3 | 0,29 | 0,16 | n. s. |
| | pN+ | 16 | 0,70 | 0,70 | | 2 | 0,36 | 0,33 | |
| hbl Entropie | pN0 | 25 | 129,52 | 11,69 | n. s. | 3 | 123,67 | 12,01 | n. s. |
| | pN+ | 16 | 131,31 | 15,42 | | 2 | 125,50 | 3,54 | |

| Zelltyp | | großzelliges Karzinom | | | | kleinzelliges Karzinom | | | |
|---|-----|-----------------------|-----------|--------|-------|------------------------|-----------|-------|-------|
| Merkmal | pN | n | \bar{x} | s | p | n | \bar{x} | s | p |
| Bindung von Hyaluronsäure ohne Zugabe von Kalzium | | | | | | | | | |
| hok PAT | pN0 | 9 | 8,73 | 0,77 | n. s. | 3 | 9,67 | 0,34 | n. s. |
| | pN+ | 9 | 8,32 | 0,91 | | 1 | 10,00 | 0,00 | |
| hok PNT | pN0 | 9 | 23,12 | 15,81 | n. s. | 3 | 5,89 | 4,22 | n. s. |
| | pN+ | 9 | 20,65 | 13,29 | | 1 | 36,00 | 0,00 | |
| hok PMT | pN0 | 9 | 60,27 | 11,23 | n. s. | 3 | 60,11 | 8,47 | n. s. |
| | pN+ | 9 | 60,31 | 8,40 | | 1 | 60,00 | 0,00 | |
| hok PIT | pN0 | 9 | 16,61 | 11,46 | n. s. | 3 | 34,00 | 11,26 | n. s. |
| | pN+ | 9 | 19,05 | 9,79 | | 1 | 4,00 | 0,00 | |
| hok DATZ | pN0 | 9 | 14,33 | 2,45 | n. s. | 3 | 11,33 | 0,58 | n. s. |
| | pN+ | 9 | 15,78 | 4,12 | | 1 | 10,00 | 0,00 | |
| hok DNTZ | pN0 | 9 | 30,33 | 7,75 | n. s. | 3 | 50,00 | 28,62 | n. s. |
| | pN+ | 9 | 34,78 | 10,45 | | 1 | 16,00 | 0,00 | |
| hok DMTZ | pN0 | 9 | 17,67 | 3,28 | n. s. | 3 | 14,00 | 1,00 | n. s. |
| | pN+ | 9 | 19,89 | 6,09 | | 1 | 12,00 | 0,00 | |
| hok DITZ | pN0 | 9 | 28,22 | 7,16 | n. s. | 3 | 18,00 | 4,36 | n. s. |
| | pN+ | 9 | 32,44 | 12,14 | | 1 | 43,00 | 0,00 | |
| hok DATL | pN0 | 9 | 55,66 | 23,40 | n. s. | 3 | 98,00 | 49,00 | n. s. |
| | pN+ | 9 | 61,11 | 29,54 | | 1 | 2,00 | 0,00 | |
| hok DNTL | pN0 | 9 | 16,55 | 14,14 | n. s. | 3 | 7,67 | 9,81 | n. s. |
| | pN+ | 9 | 8,77 | 5,65 | | 1 | 28,00 | 0,00 | |
| hok DMTL | pN0 | 9 | 24,66 | 18,90 | n. s. | 3 | 41,67 | 14,01 | n. s. |
| | pN+ | 9 | 28,67 | 17,03 | | 1 | 28,00 | 0,00 | |
| hok DITL | pN0 | 9 | 9,55 | 10,89 | n. s. | 3 | 23,67 | 8,08 | n. s. |
| | pN+ | 9 | 13,11 | 8,97 | | 1 | 2,00 | 0,00 | |
| hok NAC | pN0 | 9 | 30,22 | 8,57 | n. s. | 3 | 41,00 | 1,73 | n. s. |
| | pN+ | 9 | 67,00 | 113,18 | | 1 | 75,00 | 0,00 | |
| hok RAC | pN0 | 9 | 51,67 | 13,48 | n. s. | 3 | 40,33 | 9,29 | n. s. |
| | pN+ | 9 | 47,56 | 21,26 | | 1 | 30,00 | 0,00 | |
| hok QAC | pN0 | 9 | 0,67 | 0,39 | n. s. | 3 | 1,05 | 0,25 | n. s. |
| | pN+ | 9 | 2,05 | 3,62 | | 1 | 2,50 | 0,00 | |
| hok NNC | pN0 | 9 | 11,55 | 11,35 | n. s. | 3 | 2,00 | 0,00 | n. s. |
| | pN+ | 9 | 10,33 | 10,54 | | 1 | 25,00 | 0,00 | |
| hok RNC | pN0 | 9 | 46,55 | 27,68 | n. s. | 3 | 2,00 | 0,00 | n. s. |
| | pN+ | 9 | 32,89 | 28,17 | | 1 | 54,00 | 0,00 | |
| hok QNC | pN0 | 9 | 0,39 | 0,40 | n. s. | 3 | 1,00 | 0,00 | n. s. |
| | pN+ | 9 | 0,56 | 0,38 | | 1 | 0,46 | 0,00 | |
| hok NMC | pN0 | 9 | 19,78 | 8,77 | n. s. | 3 | 38,67 | 16,29 | n. s. |
| | pN+ | 9 | 22,78 | 14,17 | | 1 | 50,00 | 0,00 | |
| hok RMC | pN0 | 9 | 61,89 | 22,75 | n. s. | 3 | 40,33 | 11,68 | n. s. |
| | pN+ | 9 | 52,67 | 16,17 | | 1 | 28,00 | 0,00 | |
| hok QMC | pN0 | 9 | 0,39 | 0,28 | n. s. | 3 | 1,08 | 0,65 | n. s. |
| | pN+ | 9 | 0,53 | 0,53 | | 1 | 1,79 | 0,00 | |

| Zelltyp | | großzelliges Karzinom | | | | kleinzelliges Karzinom | | | |
|--|-----|-----------------------|-----------|-------|--------|------------------------|-----------|-------|-------|
| Merkmal | pN | n | \bar{x} | s | p | n | \bar{x} | s | p |
| hok NIC | pN0 | 9 | 10,22 | 11,02 | n. s. | 3 | 32,00 | 18,25 | n. s. |
| | pN+ | 9 | 9,78 | 5,65 | | 1 | 2,00 | 0,00 | |
| hok RIC | pN0 | 9 | 44,33 | 31,87 | n. s. | 3 | 61,33 | 27,50 | n. s. |
| | pN+ | 9 | 52,78 | 22,62 | | 1 | 2,00 | 0,00 | |
| hok QIC | pN0 | 9 | 0,46 | 0,41 | n. s. | 3 | 0,72 | 0,00 | n. s. |
| | pN+ | 9 | 0,24 | 0,16 | | 1 | 1,00 | 0,00 | |
| hok Entropie | pN0 | 9 | 130,89 | 7,54 | n. s. | 3 | 121,67 | 4,93 | n. s. |
| | pN+ | 9 | 135,78 | 6,04 | | 1 | 138,00 | 0,00 | |
| Bindung von Hyaluronsäure mit Zugabe von Kalzium | | | | | | | | | |
| hmk PAT | pN0 | 9 | 16,28 | 22,43 | 0,0989 | 0 | 0,00 | 0,00 | n. s. |
| | pN+ | 2 | 7,09 | 1,29 | | 1 | 10,33 | 0,00 | |
| hmk PNT | pN0 | 9 | 10,92 | 6,66 | n. s. | 0 | 0,00 | 0,00 | n. s. |
| | pN+ | 2 | 18,36 | 15,83 | | 1 | 18,00 | 0,00 | |
| hmk PMT | pN0 | 9 | 55,18 | 6,59 | n. s. | 0 | 0,00 | 0,00 | n. s. |
| | pN+ | 2 | 56,09 | 4,12 | | 1 | 69,67 | 0,00 | |
| hmk PIT | pN0 | 9 | 33,90 | 10,07 | n. s. | 0 | 0,00 | 0,00 | n. s. |
| | pN+ | 2 | 25,55 | 11,71 | | 1 | 12,33 | 0,00 | |
| hmk DATZ | pN0 | 9 | 14,56 | 1,88 | n. s. | 0 | 0,00 | 0,00 | n. s. |
| | pN+ | 2 | 16,50 | 2,12 | | 1 | 12,00 | 0,00 | |
| hmk DNTZ | pN0 | 9 | 33,33 | 14,34 | n. s. | 0 | 0,00 | 0,00 | n. s. |
| | pN+ | 2 | 38,00 | 5,66 | | 1 | 24,00 | 0,00 | |
| hmk DMTZ | pN0 | 9 | 18,67 | 3,08 | n. s. | 0 | 0,00 | 0,00 | n. s. |
| | pN+ | 2 | 22,00 | 4,24 | | 1 | 14,00 | 0,00 | |
| hmk DITZ | pN0 | 9 | 23,00 | 4,95 | n. s. | 0 | 0,00 | 0,00 | n. s. |
| | pN+ | 2 | 29,50 | 4,95 | | 1 | 29,00 | 0,00 | |
| hmk DATL | pN0 | 9 | 51,22 | 45,25 | n. s. | 0 | 0,00 | 0,00 | n. s. |
| | pN+ | 2 | 52,00 | 70,71 | | 1 | 2,00 | 0,00 | |
| hmk DNTL | pN0 | 9 | 7,11 | 6,09 | n. s. | 0 | 0,00 | 0,00 | n. s. |
| | pN+ | 2 | 2,00 | 0,00 | | 1 | 2,00 | 0,00 | |
| hmk DMTL | pN0 | 9 | 23,11 | 21,14 | n. s. | 0 | 0,00 | 0,00 | n. s. |
| | pN+ | 2 | 40,50 | 21,92 | | 1 | 56,00 | 0,00 | |
| hmk DITL | pN0 | 9 | 29,66 | 35,63 | n. s. | 0 | 0,00 | 0,00 | n. s. |
| | pN+ | 2 | 11,00 | 12,72 | | 1 | 2,00 | 0,00 | |
| hmk NAC | pN0 | 9 | 30,78 | 14,02 | n. s. | 0 | 0,00 | 0,00 | n. s. |
| | pN+ | 2 | 33,00 | 14,14 | | 1 | 43,00 | 0,00 | |
| hmk RAC | pN0 | 9 | 48,11 | 15,33 | n. s. | 0 | 0,00 | 0,00 | n. s. |
| | pN+ | 2 | 45,50 | 6,36 | | 1 | 34,00 | 0,00 | |
| hmk QAC | pN0 | 9 | 0,75 | 0,54 | n. s. | 0 | 0,00 | 0,00 | n. s. |
| | pN+ | 2 | 0,75 | 0,42 | | 1 | 1,26 | 0,00 | |
| hmk NNC | pN0 | 9 | 5,55 | 3,57 | n. s. | 0 | 0,00 | 0,00 | n. s. |
| | pN+ | 2 | 5,50 | 0,71 | | 1 | 20,00 | 0,00 | |
| hmk RNC | pN0 | 9 | 28,77 | 33,17 | 0,0958 | 0 | 0,00 | 0,00 | n. s. |
| | pN+ | 2 | 45,00 | 5,66 | | 1 | 74,00 | 0,00 | |

| Zelltyp | | großzelliges Karzinom | | | | kleinzelliges Karzinom | | | |
|--------------|-----|-----------------------|-----------|-------|---------------|------------------------|-----------|------|-------|
| Merkmal | pN | n | \bar{x} | s | p | n | \bar{x} | s | p |
| hmk QNC | pN0 | 9 | 0,50 | 0,40 | n. s. | 0 | 0,00 | 0,00 | n. s. |
| | pN+ | 2 | 0,12 | 0,03 | | 1 | 0,27 | 0,00 | |
| hmk NMC | pN0 | 9 | 14,78 | 5,67 | n. s. | 0 | 0,00 | 0,00 | n. s. |
| | pN+ | 2 | 17,00 | 5,66 | | 1 | 33,00 | 0,00 | |
| hmk RMC | pN0 | 9 | 57,78 | 18,75 | n. s. | 0 | 0,00 | 0,00 | n. s. |
| | pN+ | 2 | 60,00 | 1,41 | | 1 | 43,00 | 0,00 | |
| hmk QMC | pN0 | 9 | 0,29 | 0,15 | n. s. | 0 | 0,00 | 0,00 | n. s. |
| | pN+ | 2 | 0,28 | 0,09 | | 1 | 0,77 | 0,00 | |
| hmk NIC | pN0 | 9 | 22,33 | 9,49 | 0,0330 | 0 | 0,00 | 0,00 | n. s. |
| | pN+ | 2 | 3,00 | 0,00 | | 1 | 23,00 | 0,00 | |
| hmk RIC | pN0 | 9 | 51,44 | 18,01 | n. s. | 0 | 0,00 | 0,00 | n. s. |
| | pN+ | 2 | 34,00 | 26,87 | | 1 | 51,00 | 0,00 | |
| hmk QIC | pN0 | 9 | 0,51 | 0,30 | 0,0989 | 0 | 0,00 | 0,00 | n. s. |
| | pN+ | 2 | 0,13 | 0,10 | | 1 | 0,45 | 0,00 | |
| hmk Entropie | pN0 | 9 | 125,00 | 6,16 | 0,0330 | 0 | 0,00 | 0,00 | n. s. |
| | pN+ | 2 | 151,50 | 16,26 | | 1 | 128,00 | 0,00 | |

Tabelle 61: Vergleich der Tumortypen hinsichtlich signifikanter Werte der Lymphknotenmetastasierung (1)

| Zelltyp | | Adenokarzinom | | | | Plattenepithelkarzinom | | | |
|--|-----|---------------|-----------|---------|----------|------------------------|-----------|--------|----------|
| Merkmal | pN | n | \bar{x} | s | p | n | \bar{x} | s | p |
| Alter in Jahren | pN0 | 108 | 59,32 | 9,52 | 0,0149 | 109 | 61,15 | 8,30 | 0,0014 |
| | pN+ | 78 | 56,30 | 8,68 | | 116 | 57,62 | 8,64 | |
| Überleben in Monaten | pN0 | 107 | 55,85 | 33,22 | < 0,0001 | 107 | 61,09 | 38,56 | 0,0017 |
| | pN+ | 71 | 34,88 | 31,77 | | 112 | 44,54 | 37,89 | |
| Resektatvolumen (cm ³) | pN0 | 108 | 492,11 | 621,60 | < 0,0001 | 107 | 569,48 | 469,25 | < 0,0001 |
| | pN+ | 71 | 983,17 | 1110,71 | | 111 | 992,76 | 721,88 | |
| Bindung von Galektin-1 | | | | | | | | | |
| g1b RAC | pN0 | 75 | 44,92 | 17,42 | 0,0211 | 71 | 44,80 | 17,50 | n. s. |
| | pN+ | 47 | 38,61 | 9,13 | | 77 | 40,67 | 14,32 | |
| Expression von Galektin-1 | | | | | | | | | |
| g1ak DNTL | pN0 | 60 | 10,61 | 21,28 | 0,0075 | 36 | 4,86 | 13,78 | n. s. |
| | pN+ | 31 | 2,00 | 10,07 | | 40 | 5,82 | 10,79 | |
| g1ak RMC | pN0 | 60 | 47,80 | 18,06 | n. s. | 36 | 55,64 | 23,12 | 0,0098 |
| | pN+ | 31 | 46,81 | 24,21 | | 40 | 43,80 | 13,19 | |
| Bindung von Galektin-3 | | | | | | | | | |
| g3b NIC | pN0 | 48 | 17,23 | 17,01 | 0,0033 | 44 | 19,09 | 16,10 | n. s. |
| | pN+ | 27 | 27,81 | 18,83 | | 42 | 21,76 | 16,87 | |
| Expression von Galektin-3 | | | | | | | | | |
| g3ak RAC | pN0 | 72 | 42,71 | 13,86 | 0,0110 | 66 | 43,12 | 14,62 | n. s. |
| | pN+ | 51 | 36,58 | 13,54 | | 67 | 40,69 | 12,93 | |
| g3ak QAC | pN0 | 72 | 1,28 | 1,90 | 0,0155 | 66 | 1,04 | 0,63 | n. s. |
| | pN+ | 50 | 1,41 | 0,84 | | 67 | 1,06 | 0,67 | |
| g3ak RIC | pN0 | 72 | 44,32 | 26,71 | n. s. | 66 | 54,15 | 27,75 | 0,0175 |
| | pN+ | 51 | 45,45 | 27,02 | | 67 | 41,08 | 25,15 | |
| Bindung von CG-16 | | | | | | | | | |
| cg16 PAT | pN0 | 72 | 7,86 | 1,55 | n. s. | 69 | 8,84 | 2,09 | 0,0354 |
| | pN+ | 53 | 7,69 | 1,64 | | 65 | 9,31 | 1,77 | |
| cg16 DATZ | pN0 | 72 | 11,99 | 2,28 | 0,0497 | 69 | 12,35 | 2,08 | n. s. |
| | pN+ | 53 | 12,70 | 1,98 | | 65 | 11,81 | 2,33 | |
| cg16 DITZ | pN0 | 72 | 21,57 | 8,73 | 0,0192 | 69 | 22,57 | 10,31 | n. s. |
| | pN+ | 53 | 23,58 | 6,96 | | 65 | 19,86 | 7,04 | |
| cg16 DNTL | pN0 | 72 | 4,71 | 11,81 | 0,0123 | 69 | 7,14 | 13,93 | 0,0846 |
| | pN+ | 53 | 10,13 | 14,27 | | 65 | 10,95 | 22,70 | |
| Expression von heparinbindendem Lektin | | | | | | | | | |
| hbl NAC | pN0 | 89 | 42,48 | 18,77 | n. s. | 75 | 37,56 | 17,30 | 0,0009 |
| | pN+ | 57 | 38,14 | 16,13 | | 85 | 46,04 | 23,41 | |
| hbl QAC | pN0 | 89 | 1,22 | 0,93 | n. s. | 75 | 1,09 | 0,93 | 0,0021 |
| | pN+ | 57 | 1,11 | 0,86 | | 85 | 1,32 | 0,75 | |

| Zelltyp | | Adenokarzinom | | | | Plattenepithelkarzinom | | | |
|---|-----|---------------|-----------|-------|--------|------------------------|-----------|-------|--------|
| Merkmal | pN | n | \bar{x} | s | p | n | \bar{x} | s | p |
| hbl NMC | pN0 | 89 | 30,76 | 15,71 | n. s. | 75 | 29,69 | 16,21 | 0,0050 |
| | pN+ | 57 | 30,07 | 14,82 | | 85 | 34,84 | 13,27 | |
| hbl QMC | pN0 | 89 | 0,82 | 0,82 | n. s. | 75 | 0,81 | 0,78 | 0,0154 |
| | pN+ | 57 | 0,77 | 0,61 | | 85 | 0,93 | 0,60 | |
| Bindung von Hyaluronsäure ohne Zugabe von Kalzium | | | | | | | | | |
| hok DMTL | pN0 | 34 | 17,85 | 19,57 | 0,0050 | 35 | 24,77 | 23,22 | n. s. |
| | pN+ | 34 | 34,67 | 26,41 | | 39 | 30,41 | 25,41 | |
| Bindung von Hyaluronsäure mit Zugabe von Kalzium | | | | | | | | | |
| hmk RNC | pN0 | 21 | 31,38 | 30,91 | 0,0340 | 23 | 28,61 | 28,59 | n. s. |
| | pN+ | 16 | 11,81 | 19,31 | | 19 | 24,26 | 31,41 | |
| hmk NMC | pN0 | 21 | 30,38 | 18,08 | n. s. | 23 | 39,43 | 27,57 | 0,0402 |
| | pN+ | 16 | 26,56 | 13,20 | | 19 | 25,68 | 16,41 | |

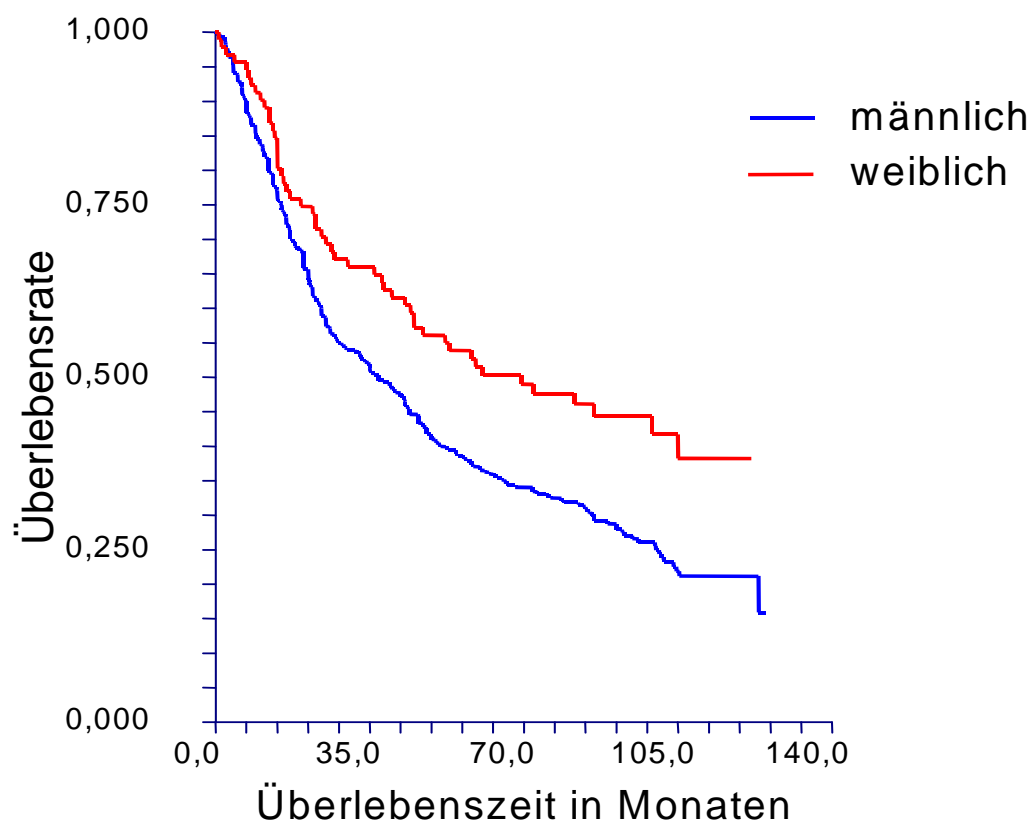
Tabelle 62: Vergleich der Tumortypen hinsichtlich signifikanter Werte der Lymphknotenmetastasierung (2)

| Zelltyp | | großzelliges Karzinom | | | | kleinzelliges Karzinom | | | |
|------------------------------------|-----|-----------------------|-----------|---------|----------|------------------------|-----------|---------|--------|
| Merkmal | pN | n | \bar{x} | s | p | n | \bar{x} | s | p |
| Überleben in Monaten | pN0 | 36 | 56,49 | 37,06 | 0,0018 | 12 | 39,53 | 30,39 | 0,0185 |
| | pN+ | 27 | 29,89 | 35,40 | | 8 | 21,37 | 32,48 | |
| Tumervolumen (cm ³) | pN0 | 35 | 39,53 | 54,38 | 0,0036 | 10 | 50,32 | 72,85 | n. s. |
| | pN+ | 27 | 115,33 | 182,07 | | 8 | 23,66 | 40,87 | |
| Resektatvolumen (cm ³) | pN0 | 35 | 339,72 | 261,23 | < 0,0001 | 11 | 356,05 | 484,51 | 0,0104 |
| | pN+ | 27 | 1230,91 | 1052,41 | | 8 | 1308,88 | 1502,47 | |
| Gefäße | | | | | | | | | |
| kleinster Durchmesser (µm) | pN0 | 35 | 21,34 | 8,90 | 0,0414 | 12 | 17,67 | 5,28 | n. s. |
| | pN+ | 26 | 16,35 | 5,48 | | 7 | 21,14 | 5,93 | |
| mittlere Fläche (µm ²) | pN0 | 35 | 2215,43 | 1865,92 | n. s. | 12 | 1337,42 | 768,78 | 0,0224 |
| | pN+ | 26 | 1479,62 | 1057,21 | | 7 | 3383,14 | 3099,09 | |
| Expression von Galektin-1 | | | | | | | | | |
| g1ak QNC | pN0 | 11 | 0,14 | 9,81 | 0,0257 | 3 | 0,34 | 0,13 | n. s. |
| | pN+ | 8 | 0,39 | 0,30 | | 2 | 0,20 | 0,00 | |
| Bindung von Galektin-3 | | | | | | | | | |
| g3b NAC | pN0 | 14 | 45,07 | 22,18 | 0,0374 | 5 | 32,80 | 12,75 | n. s. |
| | pN+ | 10 | 29,40 | 15,77 | | 4 | 40,00 | 6,48 | |
| g3b RAC | pN0 | 14 | 37,07 | 13,29 | 0,0430 | 5 | 49,80 | 10,33 | n. s. |
| | pN+ | 10 | 50,40 | 19,77 | | 4 | 42,25 | 12,68 | |
| g3b QAC | pN0 | 14 | 1,43 | 1,03 | 0,0497 | 5 | 0,73 | 0,44 | n. s. |
| | pN+ | 10 | 0,71 | 0,50 | | 4 | 1,00 | 0,27 | |
| g3b RNC | pN0 | 14 | 22,28 | 24,10 | n. s. | 5 | 71,60 | 29,88 | 0,0490 |
| | pN+ | 10 | 22,10 | 36,98 | | 4 | 19,50 | 23,44 | |
| g3b RIC | pN0 | 14 | 50,00 | 22,89 | 0,0321 | 5 | 57,60 | 21,82 | 0,0490 |
| | pN+ | 10 | 27,70 | 24,28 | | 4 | 19,00 | 24,37 | |
| Expression von Galektin-3 | | | | | | | | | |
| g3ak PAT | pN0 | 22 | 8,66 | 1,28 | n. s. | 5 | 9,58 | 1,43 | 0,0353 |
| | pN+ | 14 | 8,89 | 1,33 | | 6 | 7,44 | 1,73 | |
| g3ak PNT | pN0 | 22 | 11,79 | 8,99 | 0,0349 | 5 | 6,03 | 3,53 | n. s. |
| | pN+ | 14 | 22,36 | 15,50 | | 6 | 17,54 | 17,50 | |
| g3ak PIT | pN0 | 22 | 33,96 | 11,79 | 0,0058 | 5 | 40,35 | 15,03 | n. s. |
| | pN+ | 14 | 21,39 | 12,85 | | 6 | 28,66 | 15,66 | |
| g3ak NIC | pN0 | 22 | 23,68 | 12,33 | 0,0531 | 5 | 35,60 | 11,13 | 0,0546 |
| | pN+ | 14 | 15,21 | 9,83 | | 6 | 17,67 | 13,31 | |
| g3ak QIC | pN0 | 22 | 0,64 | 0,56 | n. s. | 5 | 1,39 | 0,65 | 0,0472 |
| | pN+ | 12 | 0,41 | 0,25 | | 6 | 0,47 | 0,33 | |
| g3ak Entropie | pN0 | 22 | 132,14 | 12,38 | n. s. | 5 | 124,00 | 5,78 | 0,0176 |
| | pN+ | 14 | 137,93 | 15,68 | | 6 | 139,67 | 9,37 | |

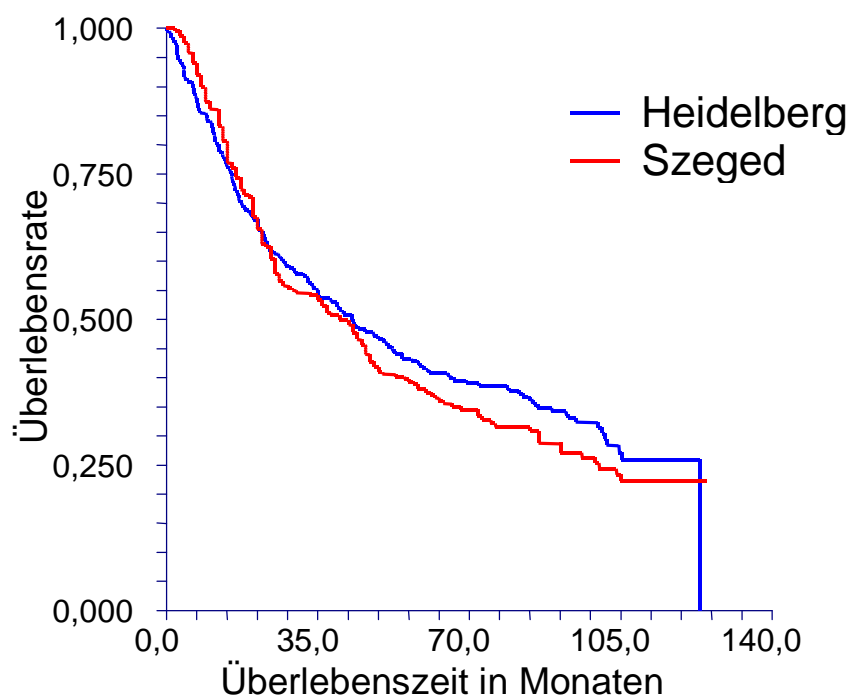
| Zelltyp | | großzelliges Karzinom | | | | kleinzelliges Karzinom | | | |
|--|-----|-----------------------|-----------|-------|--------|------------------------|-----------|-------|--------|
| Merkmal | pN | n | \bar{x} | s | p | n | \bar{x} | s | p |
| Bindung von CG-16 | | | | | | | | | |
| cg16 QNC | pN0 | 14 | 0,50 | 0,46 | n. s. | 6 | 0,79 | 0,34 | 0,0331 |
| | pN+ | 18 | 0,71 | 0,91 | | 2 | 0,14 | 0,04 | |
| Expression von heparinbindendem Lektin | | | | | | | | | |
| hbl RNC | pN0 | 25 | 43,56 | 34,06 | 0,0454 | 3 | 2,00 | 0,00 | n. s. |
| | pN+ | 16 | 23,50 | 24,75 | | 2 | 30,00 | 39,60 | |
| Bindung von Hyaluronsäure mit Zugabe von Kalzium | | | | | | | | | |
| hmk NIC | pN0 | 9 | 22,33 | 9,49 | 0,0330 | 0 | 0,00 | 0,00 | n. s. |
| | pN+ | 2 | 3,00 | 0,00 | | 1 | 23,00 | 0,00 | |
| hmk Entropie | pN0 | 9 | 125,00 | 6,16 | 0,0330 | 0 | 0,00 | 0,00 | n. s. |
| | pN+ | 2 | 151,50 | 16,26 | | 1 | 128,00 | 0,00 | |

8.2 Überlebensdiagramme

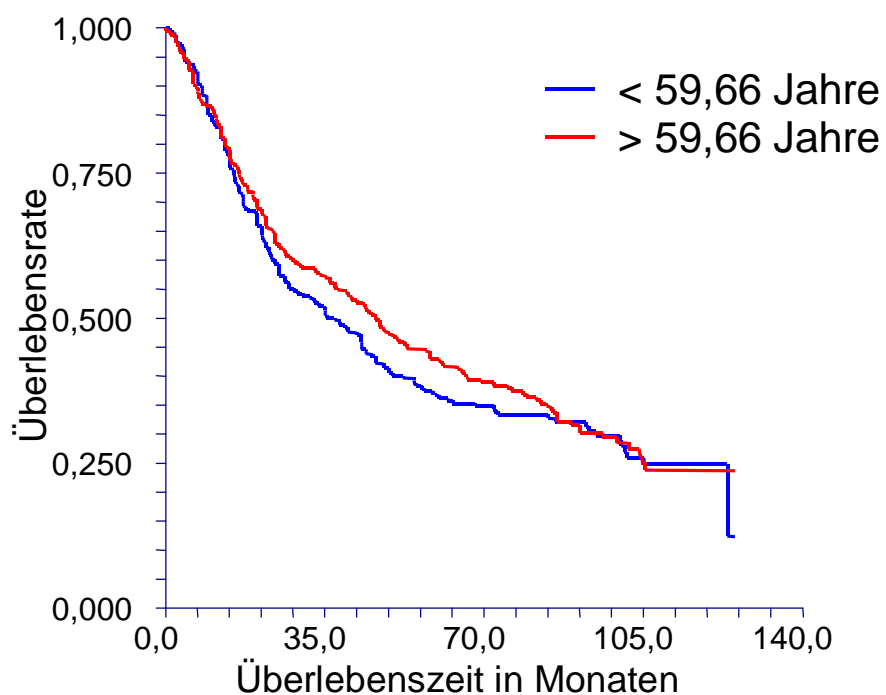
Diagramm 1: Überlebensraten nach dem Geschlecht



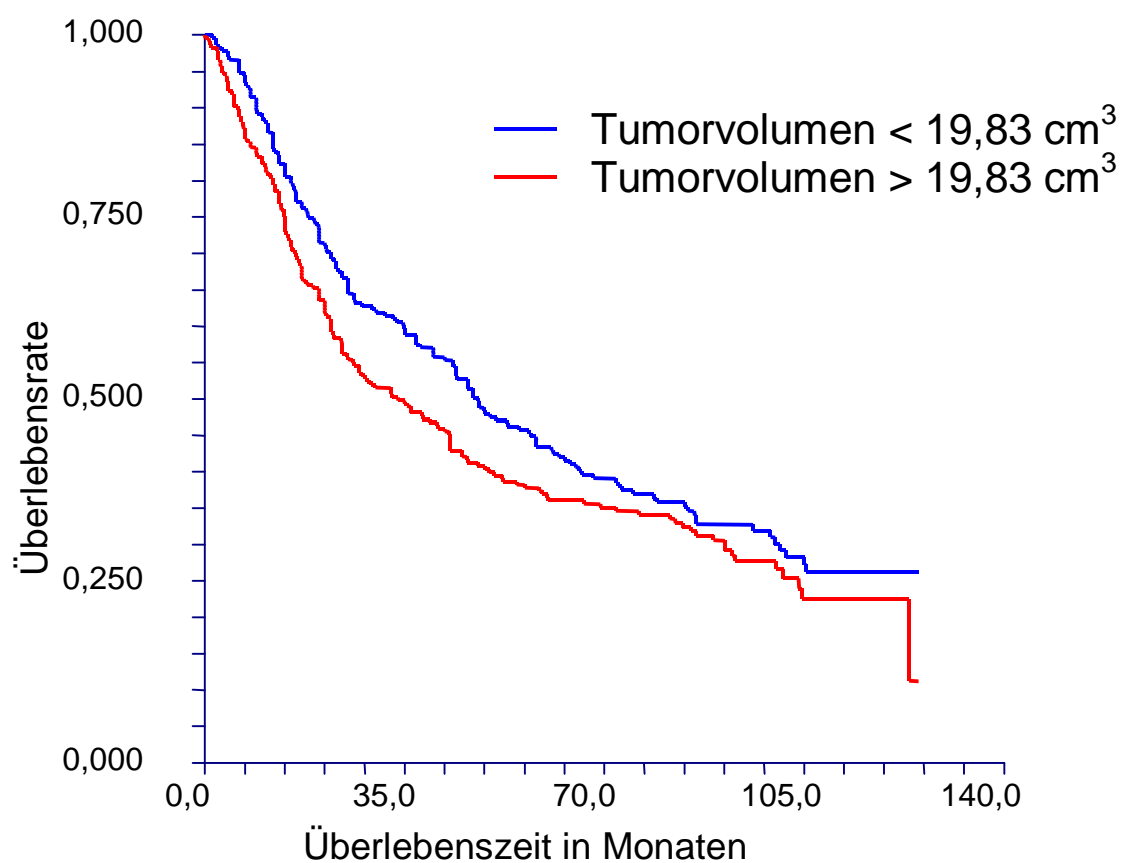
| Geschlecht | Fallzahl (n) | mediane Überlebenszeit (in Monaten) |
|-----------------------------|-----------------|--|
| männlich | 389 | 37,0 |
| weiblich | 91 | 69,3 |
| Gesamt | 480 | |
| Log-Rank-Test: $p = 0,0034$ | | |

Diagramm 2: Überlebensraten nach dem Herkunftsland

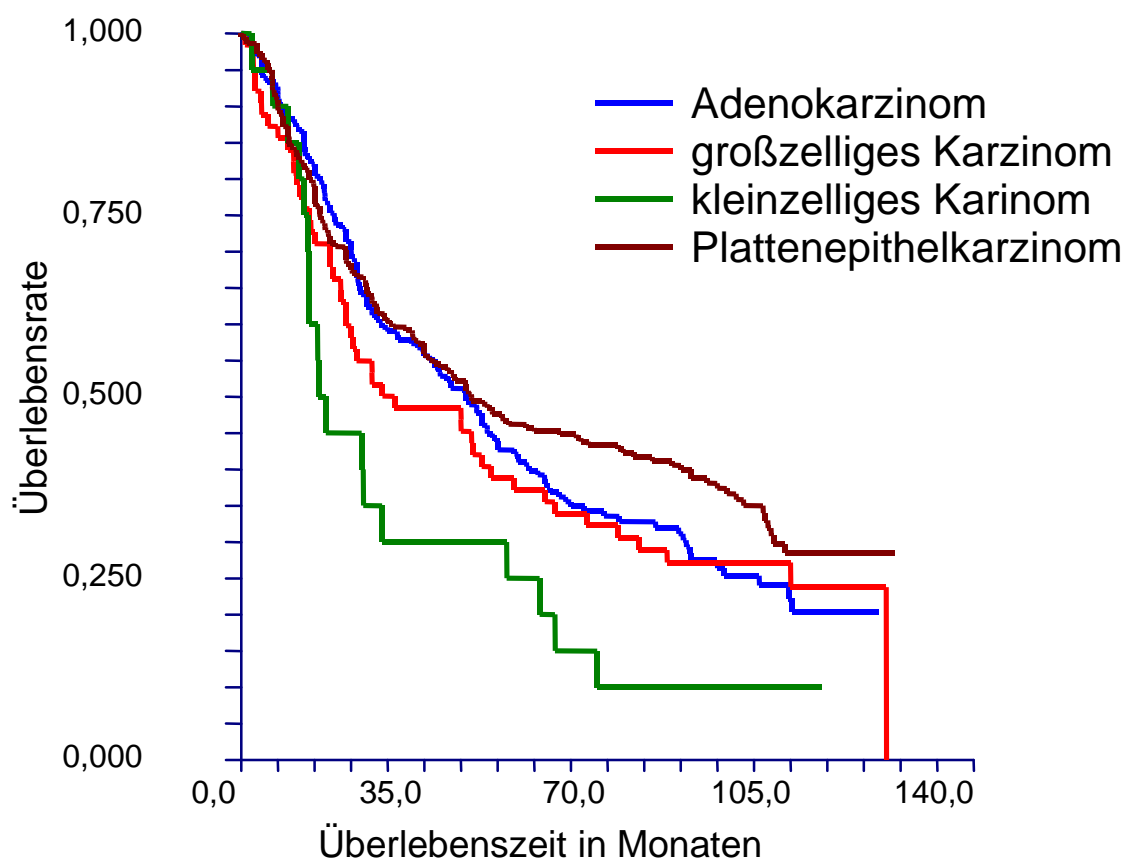
| Herkunft der Patienten | Fallzahl (n) | mediane Überlebenszeit (in Monaten) |
|-----------------------------|-----------------|--|
| Heidelberg (BRD) | 242 | 42,9 |
| Szeged (Ungarn) | 238 | 40,0 |
| Gesamt | 480 | |
| Log-Rank-Test: $p = 0,4889$ | | |

Diagramm 3: Überlebensraten nach dem Alter

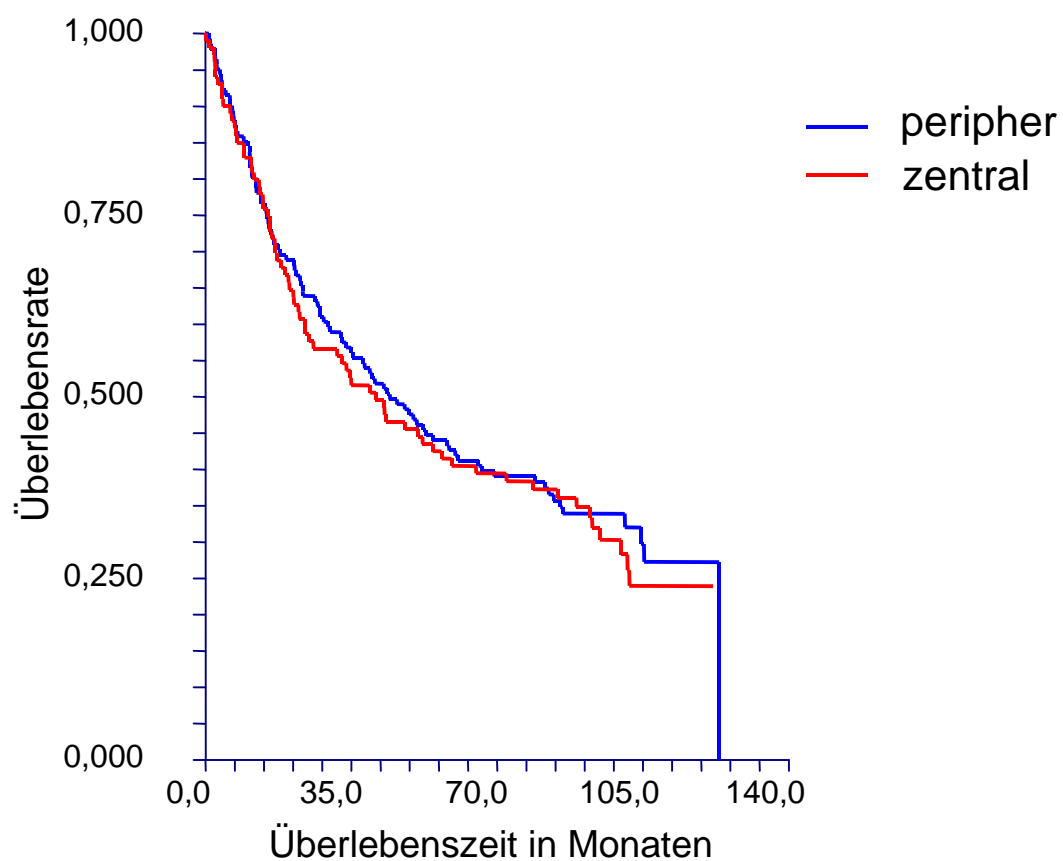
| Alter in Jahren (Median) | Fallzahl (n) | mediane Überlebenszeit (in Monaten) |
|-----------------------------|-----------------|--|
| < 59,66 Jahre | 241 | 37,0 |
| > 59,66 Jahre | 239 | 46,0 |
| Gesamt | 480 | |
| Log-Rank-Test: p = 0,4983 | | |

Diagramm 4: Überlebensraten nach dem Tumorzvolumen

| Tumorvolumen (Median) | Fallzahl (n) | mediane Überlebenszeit (in Monaten) |
|---------------------------|-----------------|--|
| < 19,83 cm ³ | 233 | 47,9 |
| > 19,83 cm ³ | 233 | 33,8 |
| Gesamt | 466 | |
| Log-Rank-Test: p = 0,1004 | | |

Diagramm 5: Überlebensraten nach dem Tumorzelltyp

| Zelltyp | Fallzahl (n) | mediane Überlebenszeit (in Monaten) |
|-----------------------------|-----------------|--|
| Adenokarzinom | 178 | 43,0 |
| Plattenepithelkarzinom | 219 | 44,0 |
| großzelliges Karzinom | 63 | 29,3 |
| kleinzelliges Karzinom | 20 | 14,8 |
| Gesamt | 480 | |
| Log-Rank-Test: $p = 0,0179$ | | |

Diagramm 6: Überlebensraten nach der Tumorumlage

| Tumorumlage | Fallzahl (n) | mediane Überlebenszeit (in Monaten) |
|-----------------------------|-----------------|--|
| zentral | 100 | 40,8 |
| peripher | 142 | 44,2 |
| Gesamt | 242 | |
| Log-Rank-Test: $p = 0,6662$ | | |

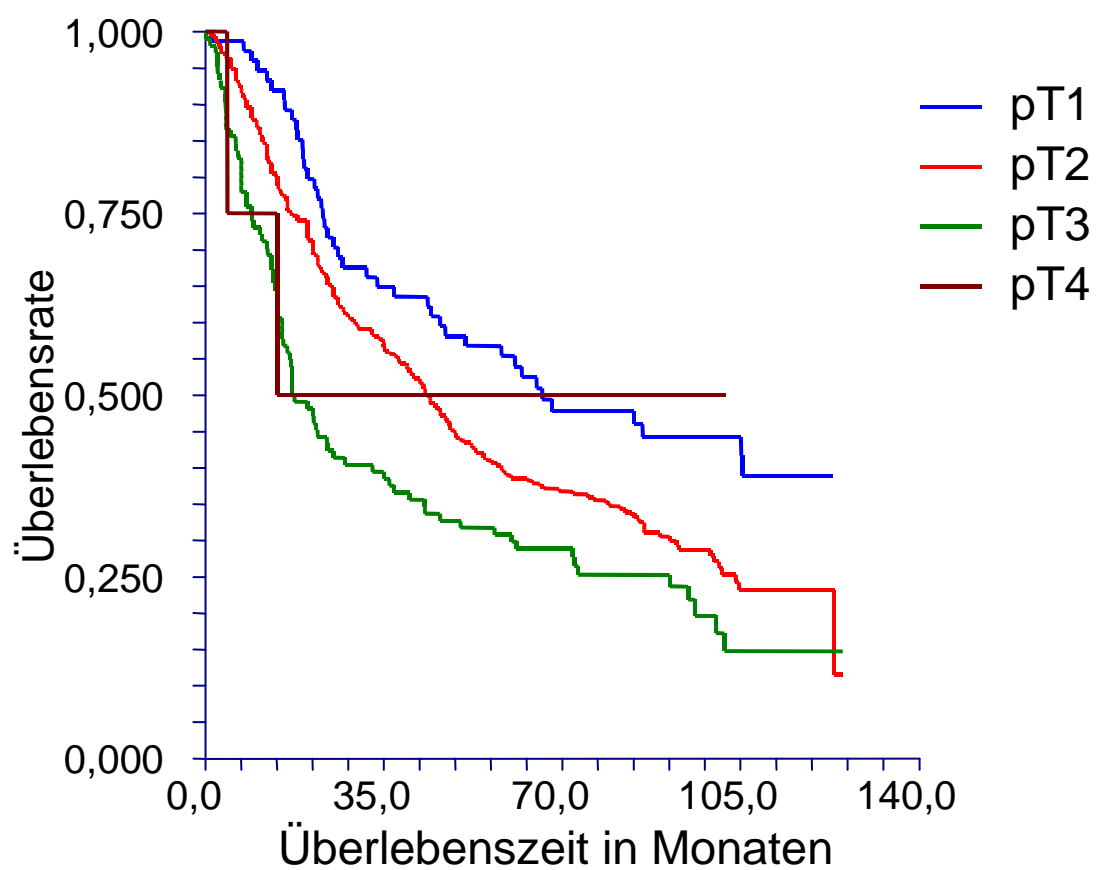
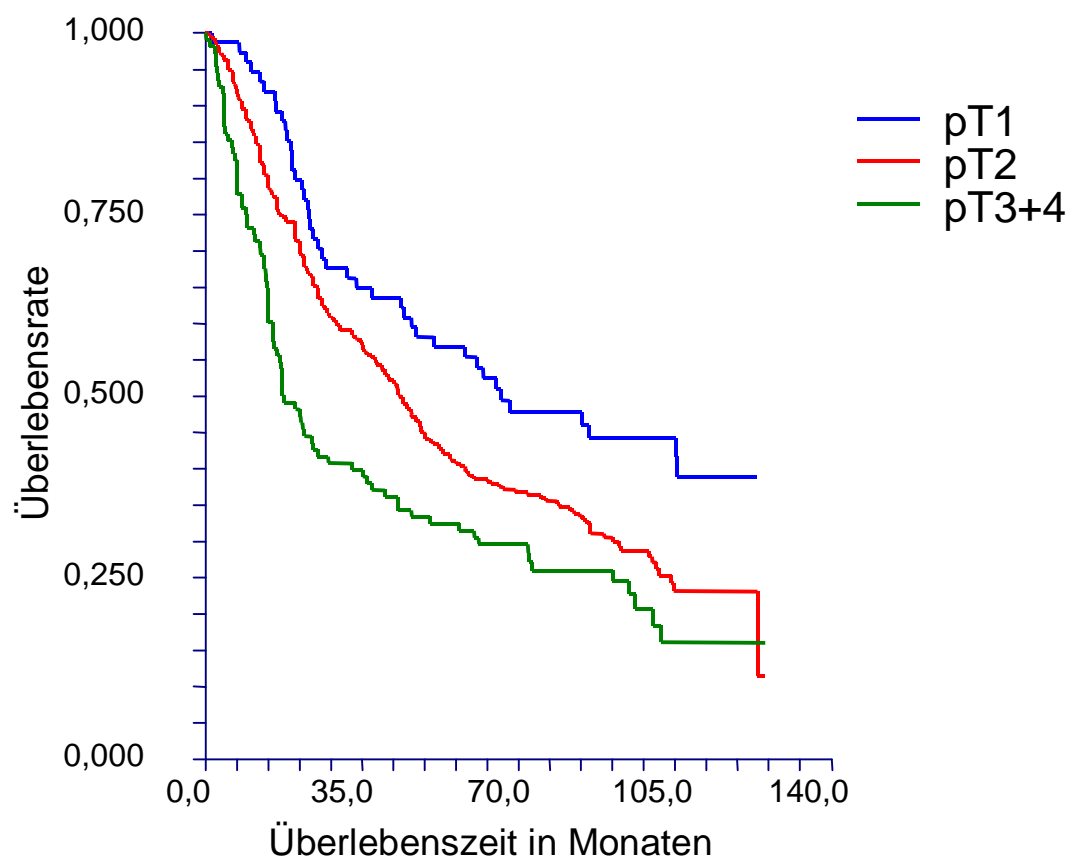
Diagramm 7: Überlebensraten nach dem Tumorstadium (pT1–pT4)

Diagramm 8: Überlebensraten nach dem Tumorstadium (pT3 und pT4 zusammengefasst)



| Tumorstadium | Fallzahl (n) | mediane Überlebenszeit (in Monaten) |
|-----------------------------|-----------------|--|
| pT1 | 75 | 66,0 |
| pT2 | 297 | 43,4 |
| pT3 | 104 | 17,0 |
| pT4 | 4 | 14,0 |
| (pT3+4) | (108) | (17,0) |
| Gesamt | 480 | |
| Log-Rank-Test: $p = 0,0003$ | | |

Diagramm 9: Überlebensraten nach dem Status der Lymphknotenmetastasierung (pN0–pN3)

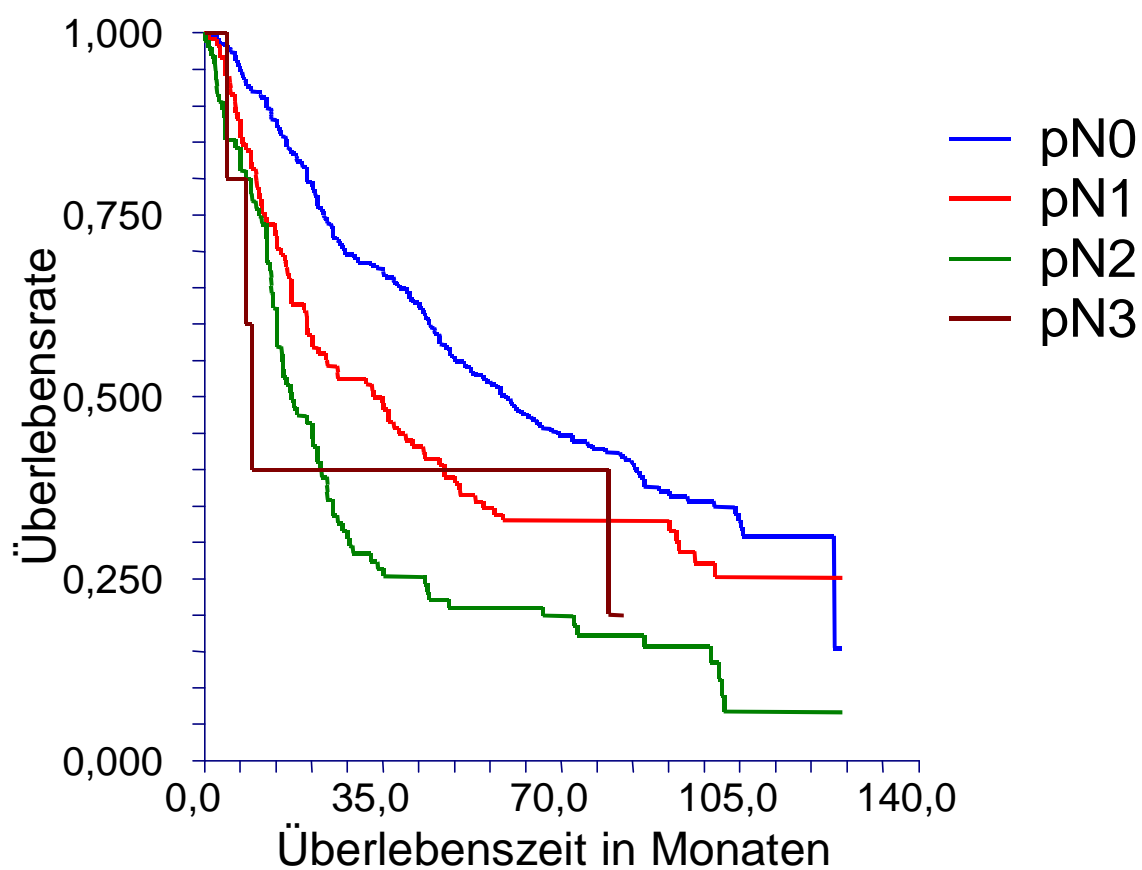


Diagramm 10: Überlebensraten nach dem Status der Lymphknotenmetastasierung (pN0, pN1, pN2 und pN3 zusammengefasst)

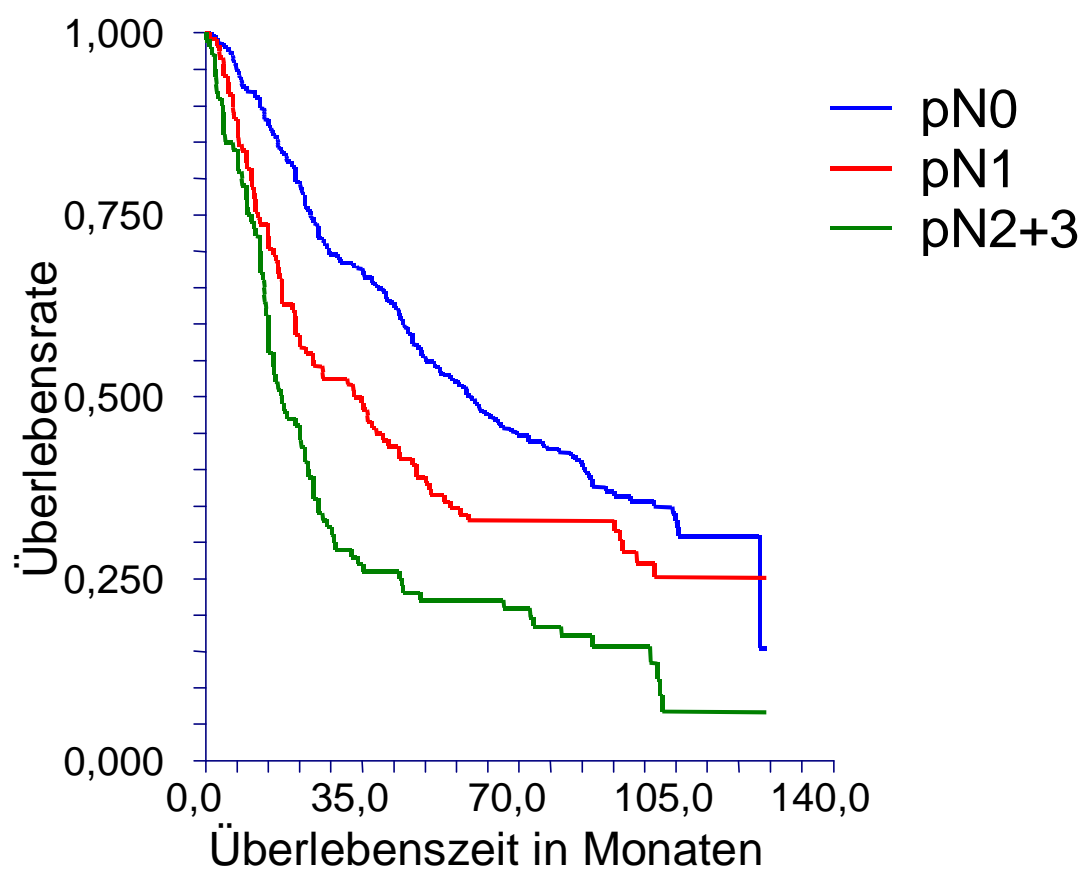
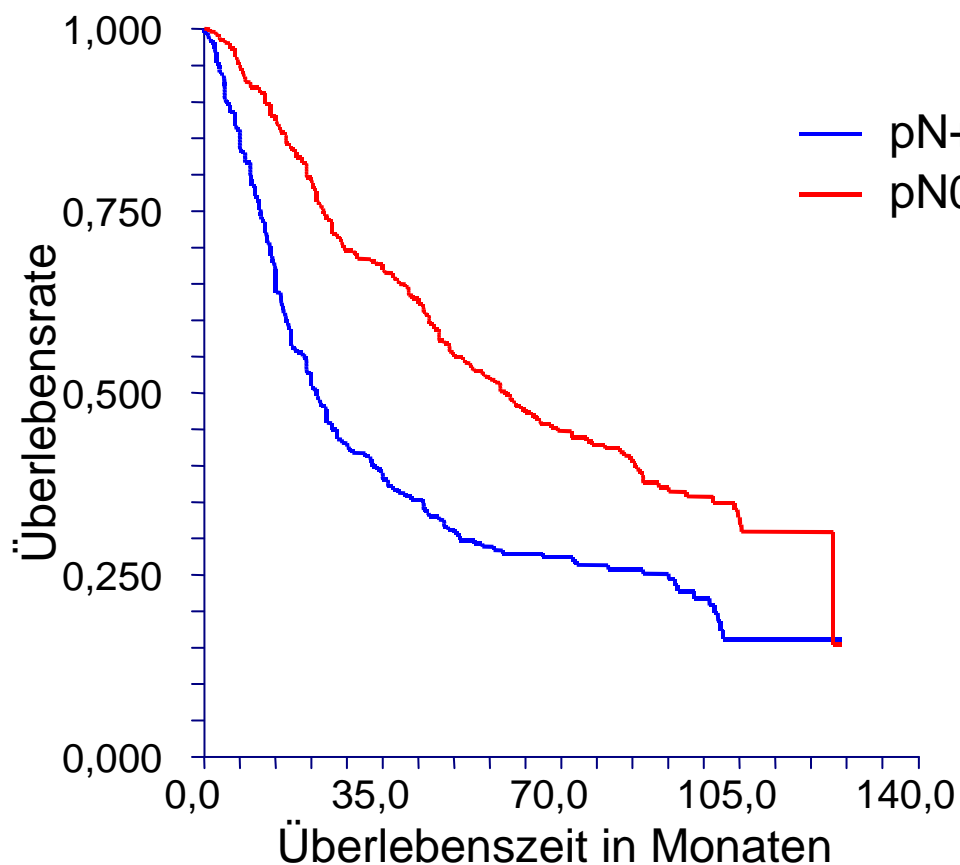
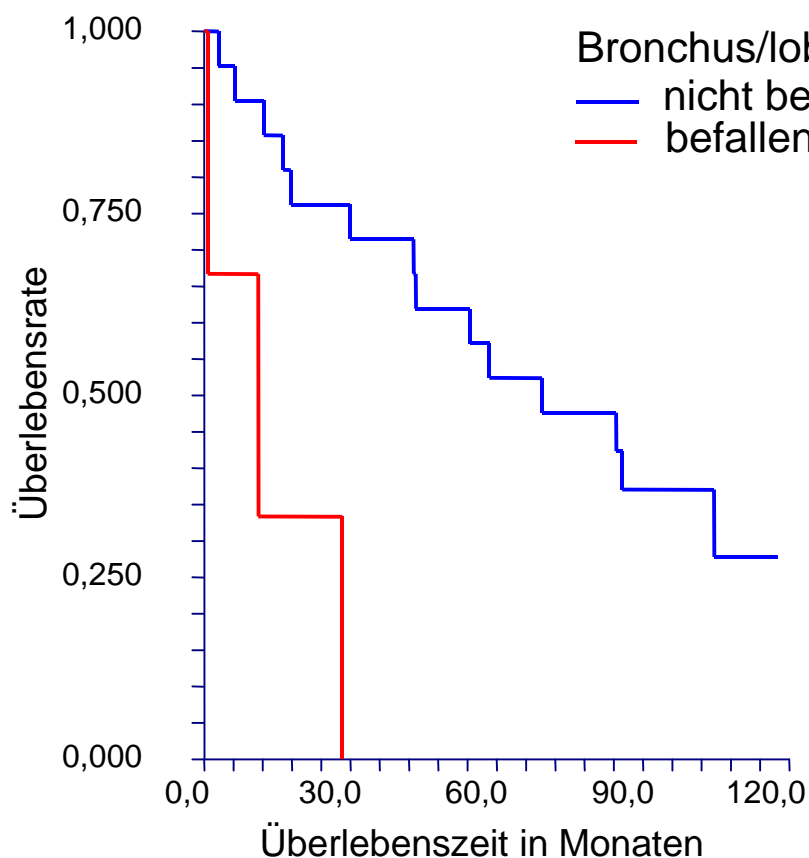


Diagramm 11: Überlebensraten nach dem Status der Lymphknotenmetastasierung (pN0, pN+)



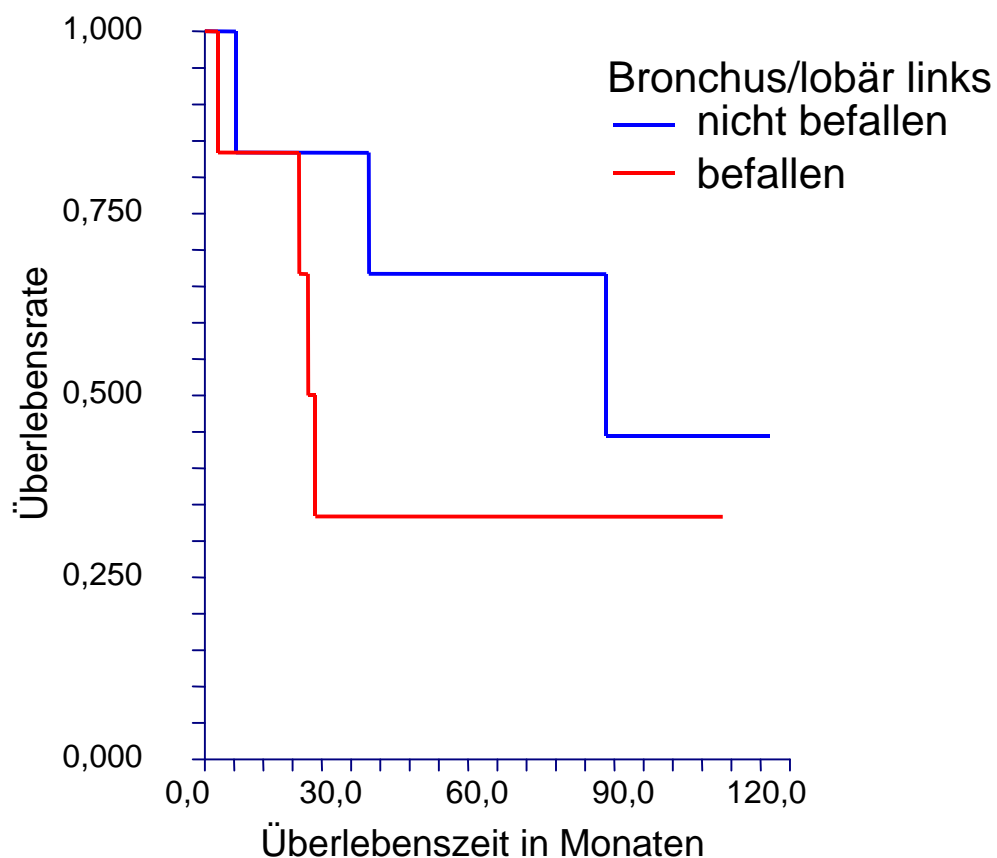
| Lymphknotenmetastasierung | Fallzahl (n) | mediane Überlebenszeit (in Monaten) |
|-----------------------------|-----------------|--|
| pN0 | 262 | 59,0 |
| pN1 | 118 | 34,7 |
| pN2 | 95 | 17,0 |
| pN3 | 5 | 9,3 |
| (pN2+3) | (100) | (16,7) |
| Log-Rank-Test: $p < 0,0001$ | | |
| pN0 | 262 | 59,0 |
| pN+ | 218 | 22,0 |
| Log-Rank-Test: $p < 0,0001$ | | |
| Gesamt | 480 | |

Diagramm 12: Überlebensraten nach dem Befall der rechten Bronchuslymphknoten/rechten lobären Lymphknoten (Naruke 12 rechts)



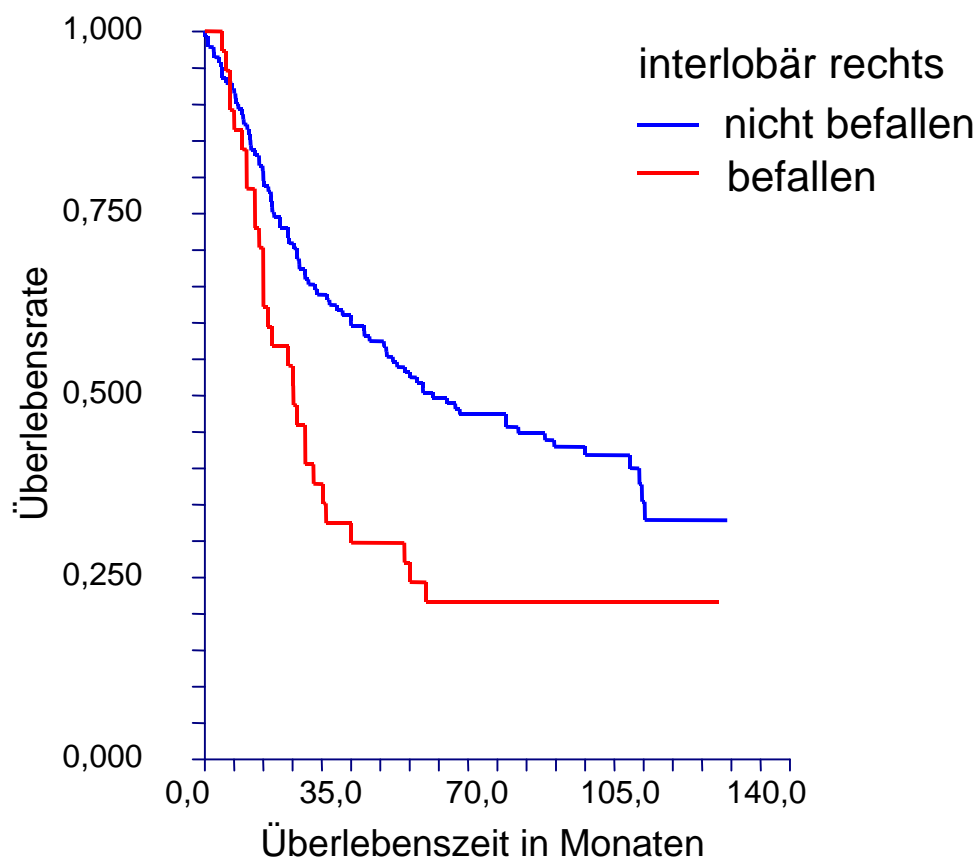
| Bronchus/lobär rechts | Fallzahl (n) | mediane Überlebenszeit (in Monaten) |
|-----------------------------|--------------|-------------------------------------|
| befallen | 3 | 11,1 |
| nicht befallen | 21 | 69,3 |
| Gesamt | 24 | |
| Log-Rank-Test: $p = 0,0015$ | | |

Diagramm 13: Überlebensraten nach dem Befall der linken Bronchuslymphknoten/linken lobären Lymphknoten (Naruke 12 links)



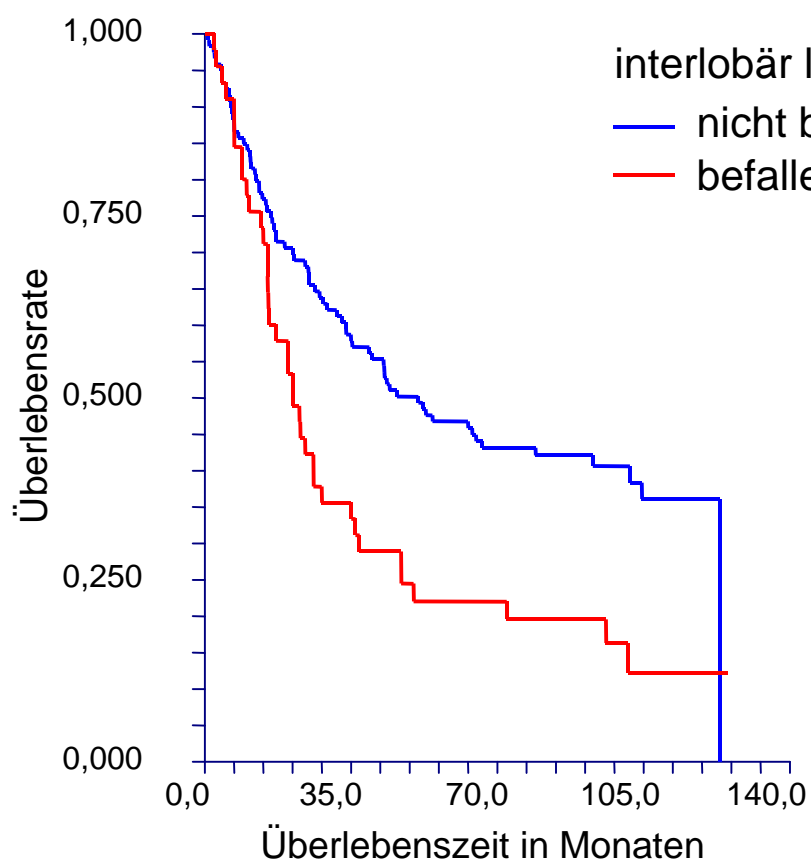
| Bronchus/lobär links | Fallzahl (n) | mediane Überlebenszeit (in Monaten) |
|-----------------------------|--------------|-------------------------------------|
| befallen | 6 | 21,2 |
| nicht befallen | 6 | 82,3 |
| Gesamt | 12 | |
| Log-Rank-Test: $p = 0,3498$ | | |

Diagramm 14: Überlebensraten nach dem Befall der rechten interlobären Lymphknoten (Naruke 11 rechts)



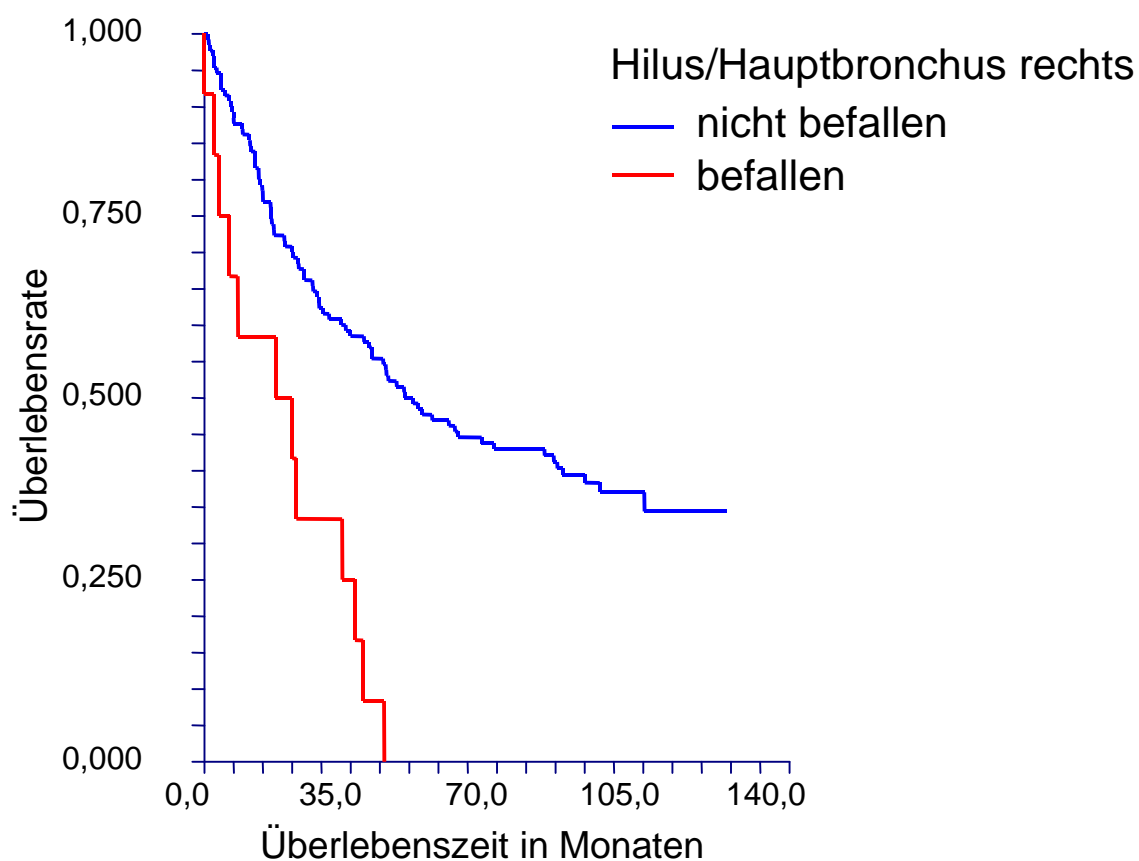
| interlobär rechts | Fallzahl (n) | mediane Überlebenszeit (in Monaten) |
|-----------------------------|-----------------|--|
| befallen | 37 | 21,2 |
| nicht befallen | 141 | 54,5 |
| Gesamt | 178 | |
| Log-Rank-Test: $p = 0,0048$ | | |

Diagramm 15: Überlebensraten nach dem Befall der linken interlobären Lymphknoten (Naruke 11 links)



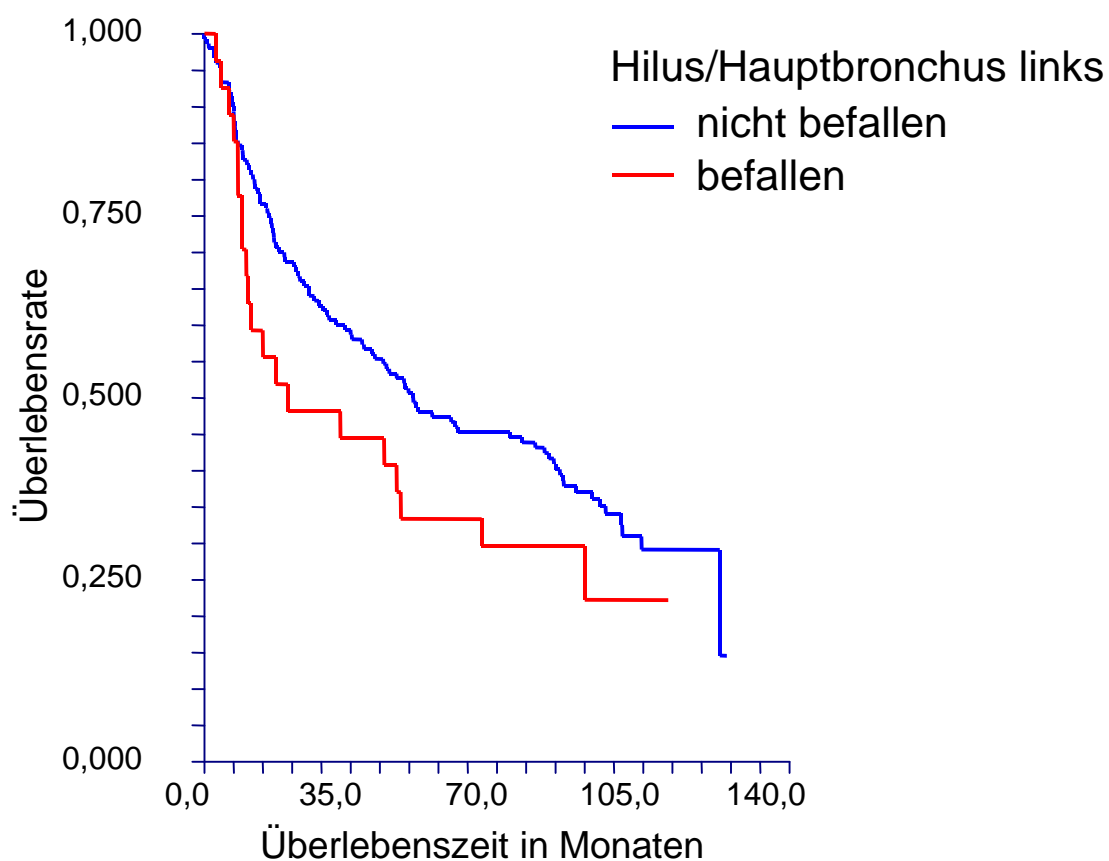
| interlobär links | Fallzahl (n) | mediane Überlebenszeit (in Monaten) |
|-----------------------------|--------------|-------------------------------------|
| befallen | 45 | 21,0 |
| nicht befallen | 119 | 51,0 |
| Gesamt | 137 | |
| Log-Rank-Test: $p = 0,0019$ | | |

Diagramm 16: Überlebensraten nach dem Befall der rechten Hiluslymphknoten, Lymphknoten des rechten Hauptbronchus (Naruke 10 rechts)



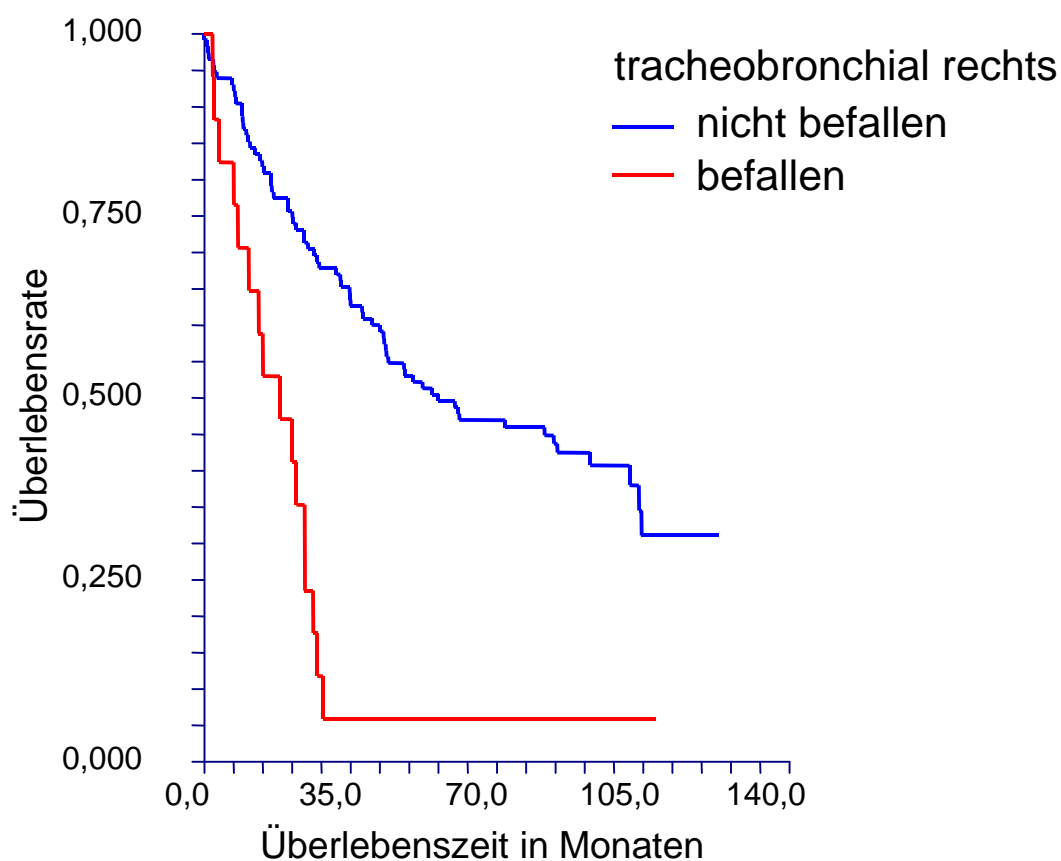
| Hilus/Hauptbronchus rechts | Fallzahl (n) | mediane Überlebenszeit (in Monaten) |
|-----------------------------|--------------|-------------------------------------|
| befallen | 12 | 17,0 |
| nicht befallen | 130 | 49,9 |
| Gesamt | 142 | |
| Log-Rank-Test: $p < 0,0001$ | | |

Diagramm 17: Überlebensraten nach dem Befall der linken Hiluslymphknoten, Lymphknoten des linken Hauptbronchus (Naruke 10 links)



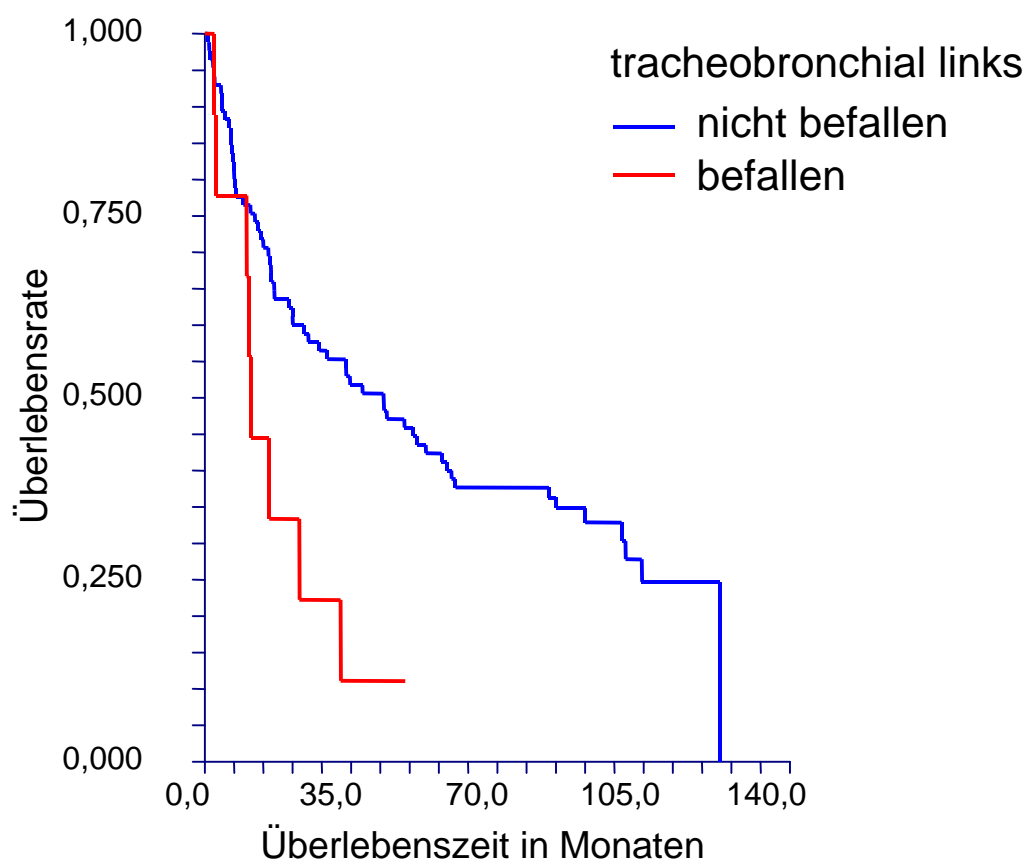
| Hilus/Hauptbronchus links | Fallzahl (n) | mediane Überlebenszeit (in Monaten) |
|-----------------------------|--------------|-------------------------------------|
| befallen | 27 | 20,0 |
| nicht befallen | 151 | 50,0 |
| Gesamt | 178 | |
| Log-Rank-Test: $p = 0,0377$ | | |

Diagramm 18: Überlebensraten nach dem Befall der rechten tracheobronchialen Lymphknoten (Naruke 4 rechts)



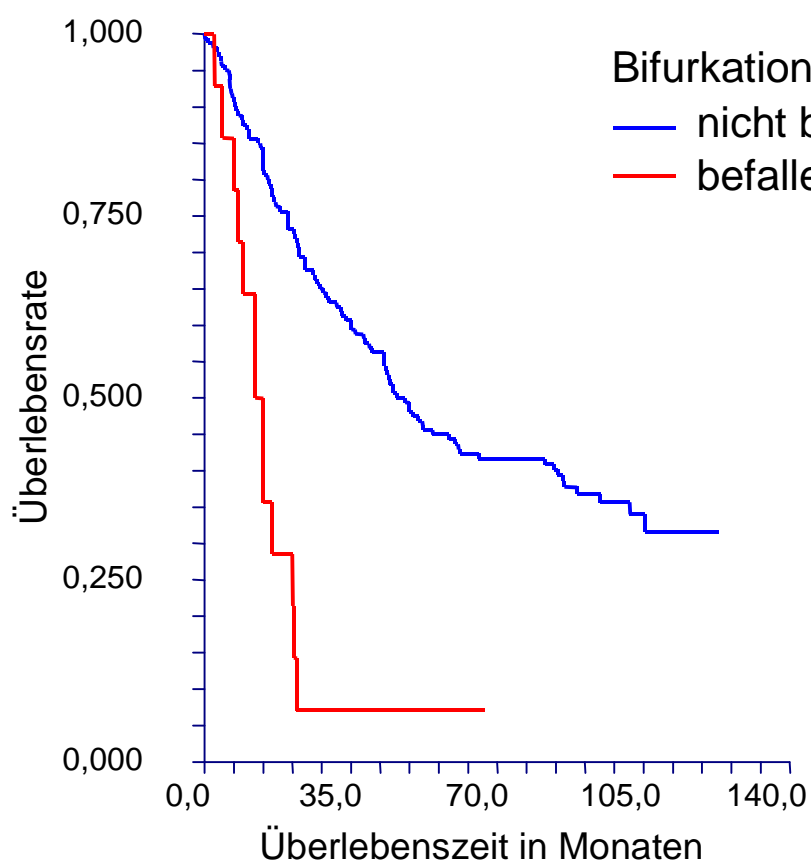
| tracheobronchial rechts | Fallzahl (n) | mediane Überlebenszeit (in Monaten) |
|-----------------------------|-----------------|--|
| befallen | 17 | 18,1 |
| nicht befallen | 115 | 56,0 |
| Gesamt | 132 | |
| Log-Rank-Test: $p < 0,0001$ | | |

Diagramm 19: Überlebensraten nach dem Befall der linken tracheobronchialen Lymphknoten (Naruke 4 links)



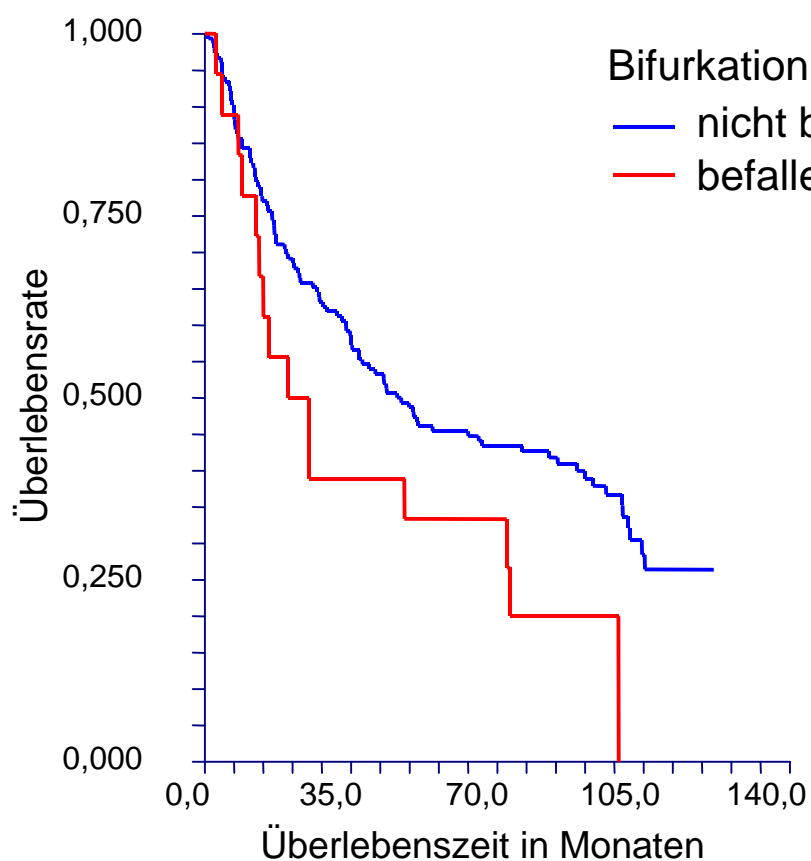
| tracheobronchial links | Fallzahl (n) | mediane Überlebenszeit (in Monaten) |
|-----------------------------|--------------|-------------------------------------|
| befallen | 9 | 11,1 |
| nicht befallen | 85 | 42,8 |
| Gesamt | 94 | |
| Log-Rank-Test: $p = 0,0138$ | | |

Diagramm 20: Überlebensraten nach dem Befall der rechten Lymphknoten der Bifurkation (Naruke 7 rechts)



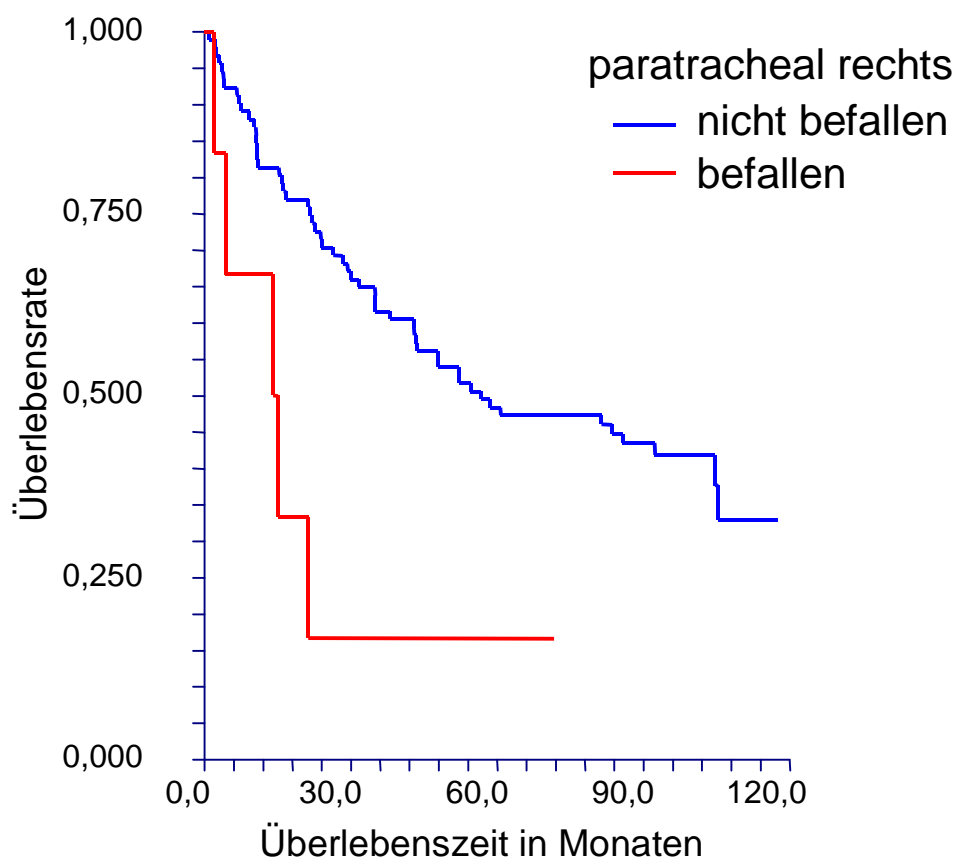
| Bifurkation rechts | Fallzahl (n) | mediane Überlebenszeit (in Monaten) |
|-----------------------------|--------------|-------------------------------------|
| befallen | 14 | 12,0 |
| nicht befallen | 160 | 47,9 |
| Gesamt | 174 | |
| Log-Rank-Test: $p < 0,0001$ | | |

Diagramm 21: Überlebensraten nach dem Befall der linken Lymphknoten der Bifurkation (Naruke 7 links)



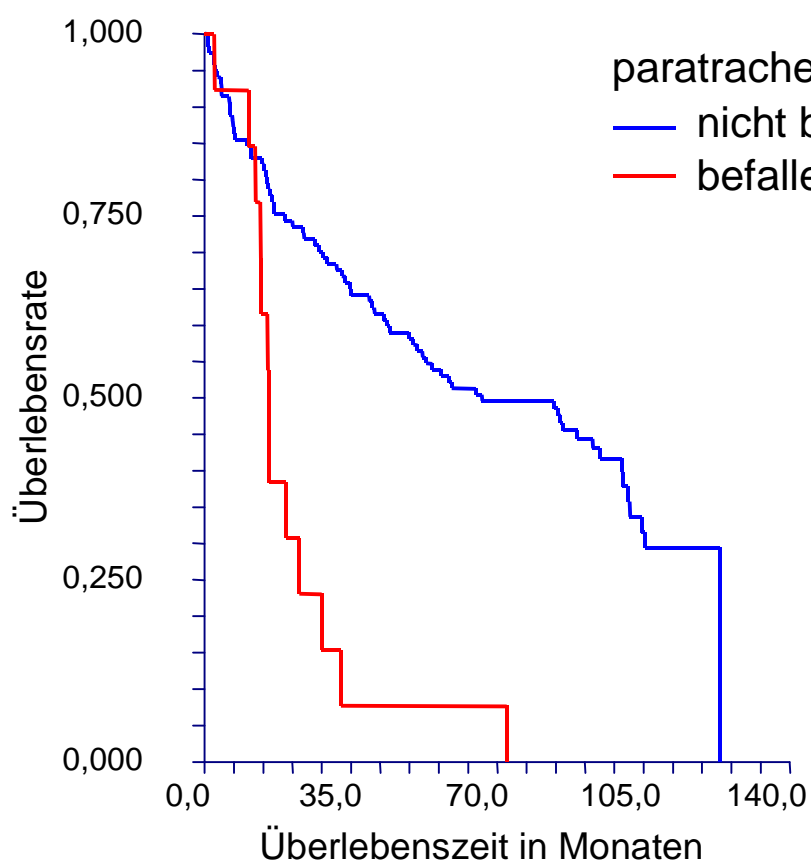
| Bifurkation links | Fallzahl (n) | mediane Überlebenszeit (in Monaten) |
|-----------------------------|--------------|-------------------------------------|
| befallen | 18 | 20,0 |
| nicht befallen | 154 | 47,0 |
| Gesamt | 172 | |
| Log-Rank-Test: $p = 0,0381$ | | |

Diagramm 22: Überlebensraten nach dem Befall der rechten paratrachealen Lymphknoten (Naruke 2 rechts)



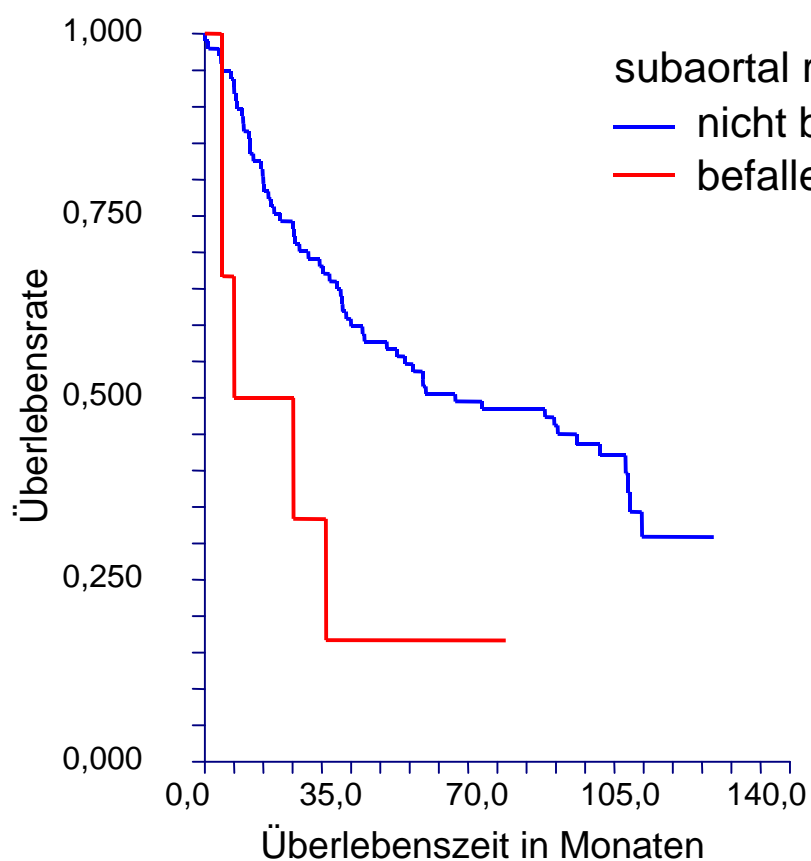
| paratracheal rechts | Fallzahl (n) | mediane Überlebenszeit (in Monaten) |
|-----------------------------|--------------|-------------------------------------|
| befallen | 6 | 14,0 |
| nicht befallen | 92 | 56,7 |
| Gesamt | 98 | |
| Log-Rank-Test: $p = 0,0014$ | | |

Diagramm 23: Überlebensraten nach dem Befall der linken paratrachealen Lymphknoten (Naruke 2 links)



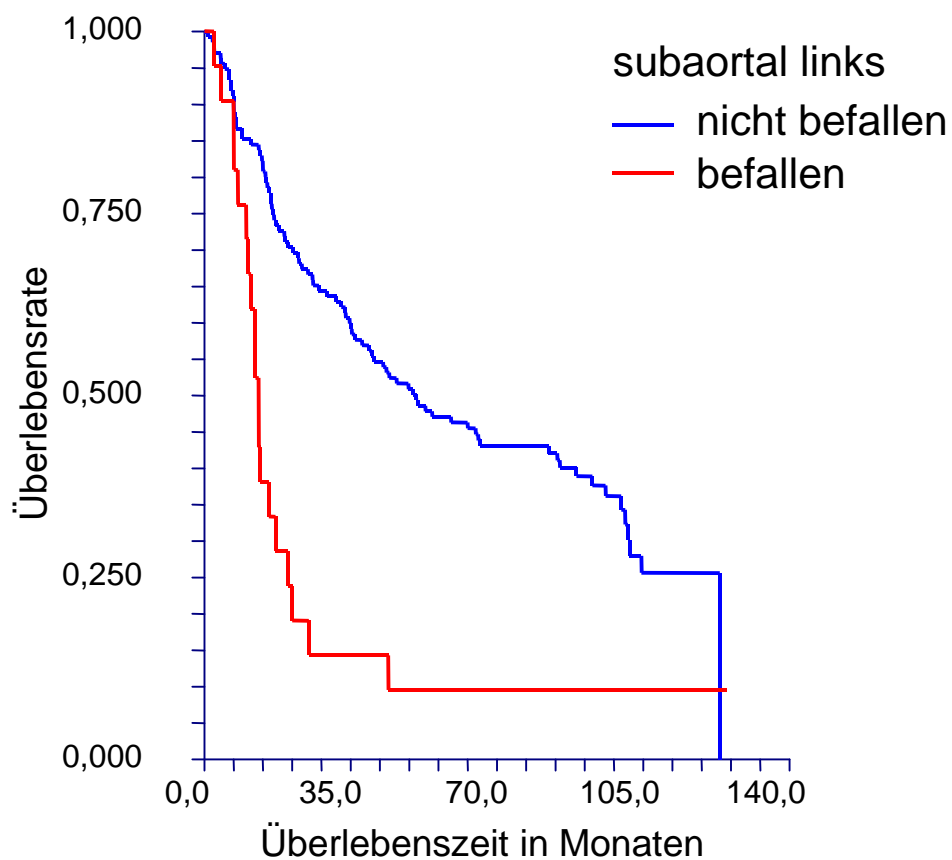
| paratracheal links | Fallzahl (n) | mediane Überlebenszeit (in Monaten) |
|-----------------------------|--------------|-------------------------------------|
| befallen | 13 | 15,2 |
| nicht befallen | 117 | 66,3 |
| Gesamt | 130 | |
| Log-Rank-Test: $p < 0,0001$ | | |

Diagramm 24: Überlebensraten nach dem Befall der rechten subaortalen Lymphknoten (Naruke 5 rechts)



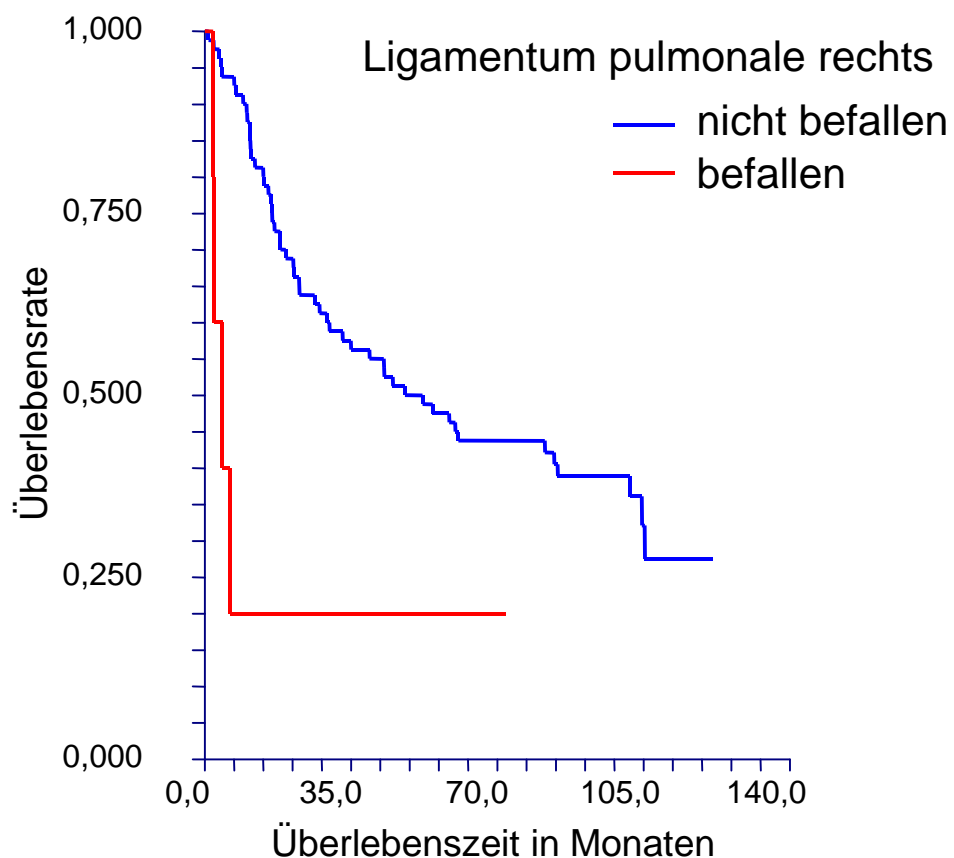
| subaortal rechts | Fallzahl (n) | mediane Überlebenszeit (in Monaten) |
|-----------------------------|--------------|-------------------------------------|
| befallen | 6 | 7,0 |
| nicht befallen | 97 | 59,9 |
| Gesamt | 103 | |
| Log-Rank-Test: $p = 0,0140$ | | |

Diagramm 25: Überlebensraten nach dem Befall der linken subaortalen Lymphknoten (Naruke 5 links)



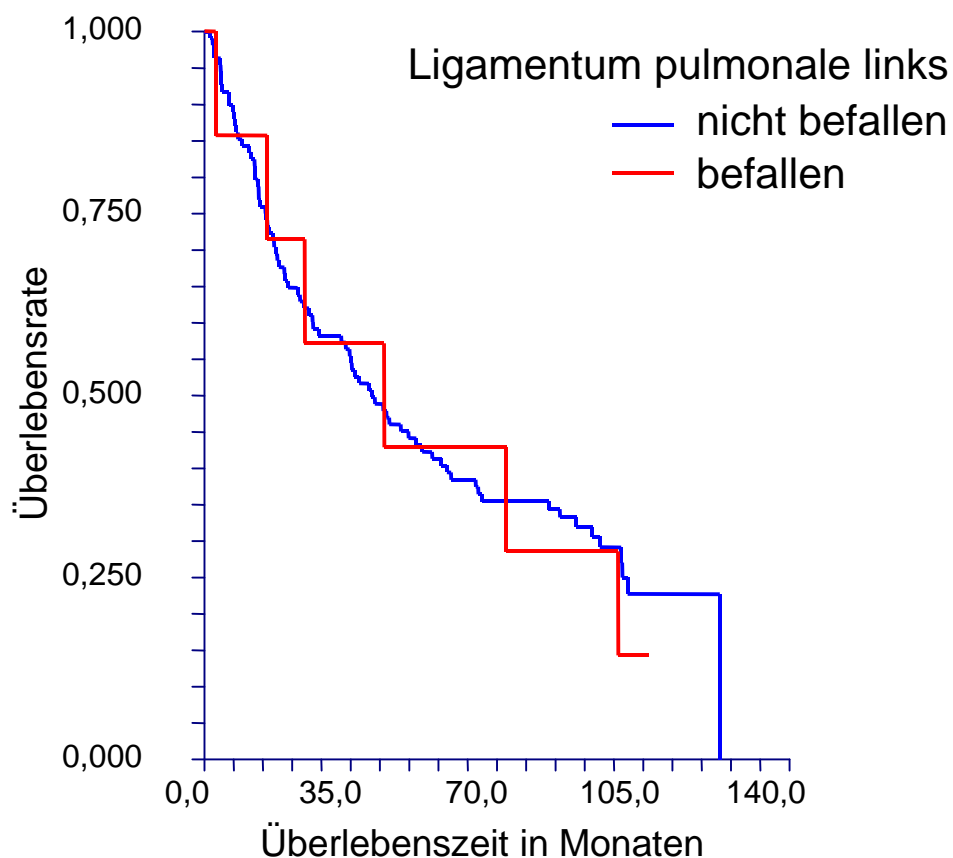
| subaortal links | Fallzahl (n) | mediane Überlebenszeit (in Monaten) |
|-----------------------------|--------------|-------------------------------------|
| befallen | 21 | 13,0 |
| nicht befallen | 136 | 50,7 |
| Gesamt | 157 | |
| Log-Rank-Test: $p < 0,0001$ | | |

Diagramm 26: Überlebensraten nach dem Befall der Lymphknoten des rechten Ligamentum pulmonale (Naruke 9 rechts)



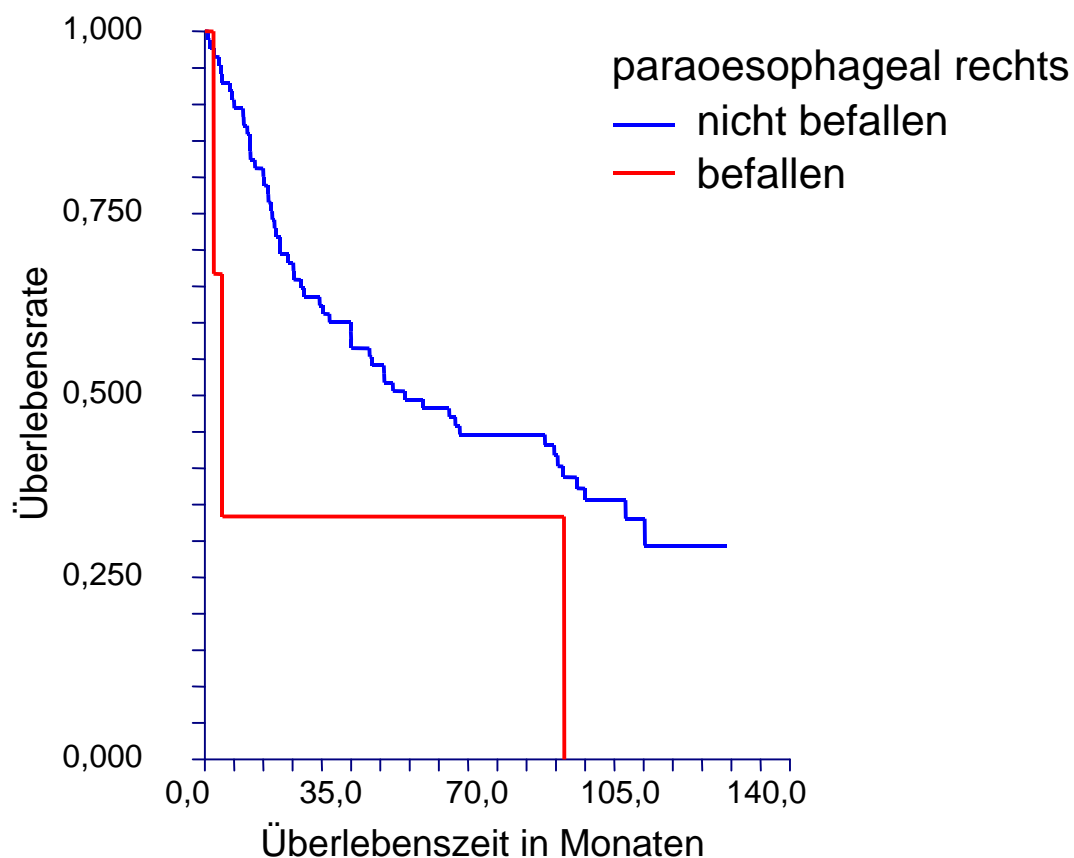
| Ligamentum pulmonale rechts | Fallzahl (n) | mediane Überlebenszeit (in Monaten) |
|-----------------------------|--------------|-------------------------------------|
| befallen | 5 | 4,2 |
| nicht befallen | 81 | 52,1 |
| Gesamt | 86 | |
| Log-Rank-Test: $p = 0,0061$ | | |

Diagramm 27: Überlebensraten nach dem Befall der Lymphknoten des linken Ligamentum pulmonale (Naruke 9 links)



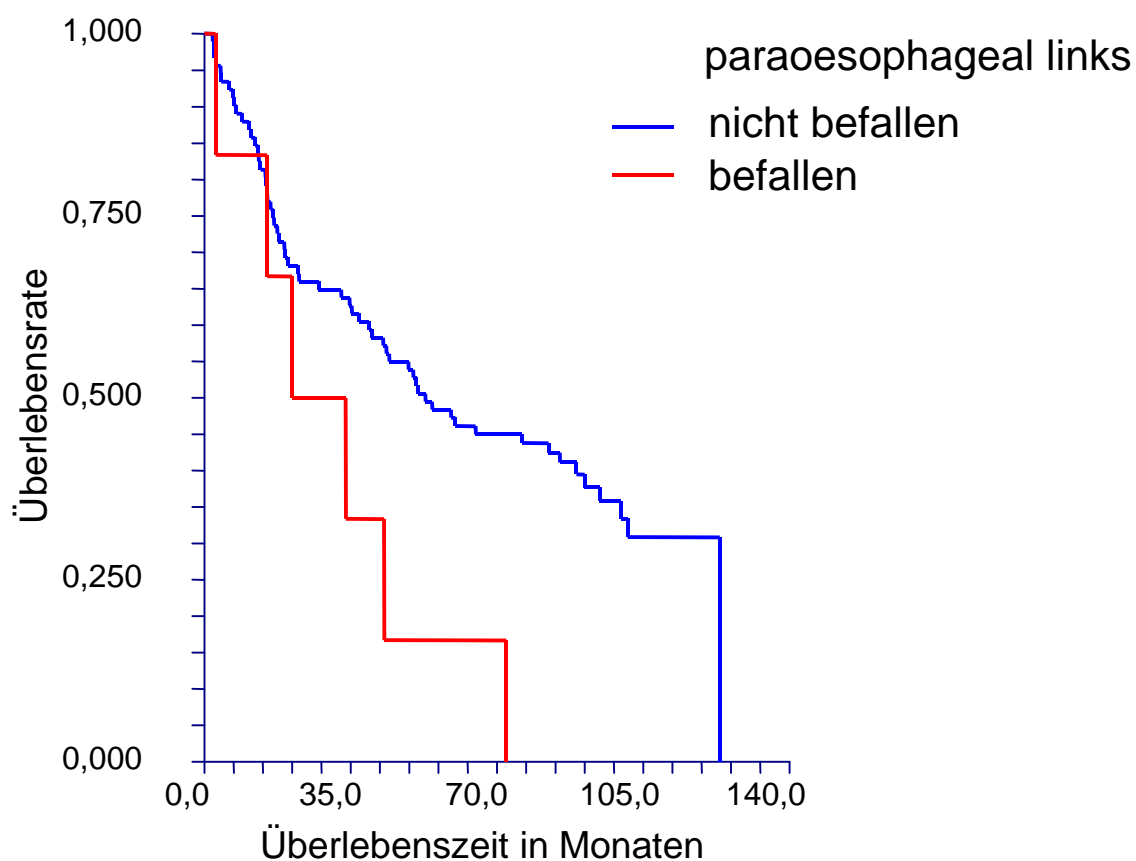
| Ligamentum pulmonale links | Fallzahl (n) | mediane Überlebenszeit (in Monaten) |
|-----------------------------|--------------|-------------------------------------|
| befallen | 7 | 43,0 |
| nicht befallen | 109 | 40,0 |
| Gesamt | 116 | |
| Log-Rank-Test: $p = 0,7850$ | | |

Diagramm 28: Überlebensraten nach dem Befall der rechten paraoesophagealen Lymphknoten (Naruke 8 rechts)



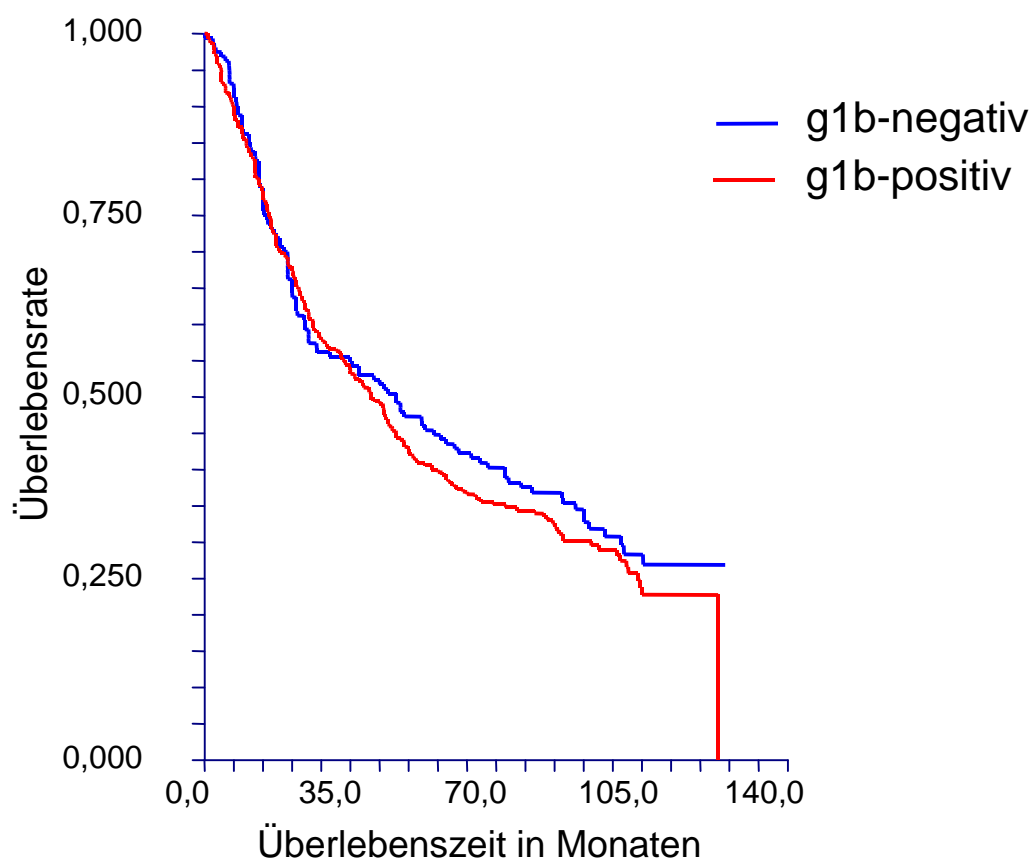
| paraoesophageal rechts | Fallzahl (n) | mediane Überlebenszeit (in Monaten) |
|-----------------------------|--------------|-------------------------------------|
| befallen | 3 | 4,2 |
| nicht befallen | 85 | 47,9 |
| Gesamt | 88 | |
| Log-Rank-Test: $p = 0,0691$ | | |

Diagramm 29: Überlebensraten nach dem Befall der linken paraoesophagealen Lymphknoten (Naruke 8 links)



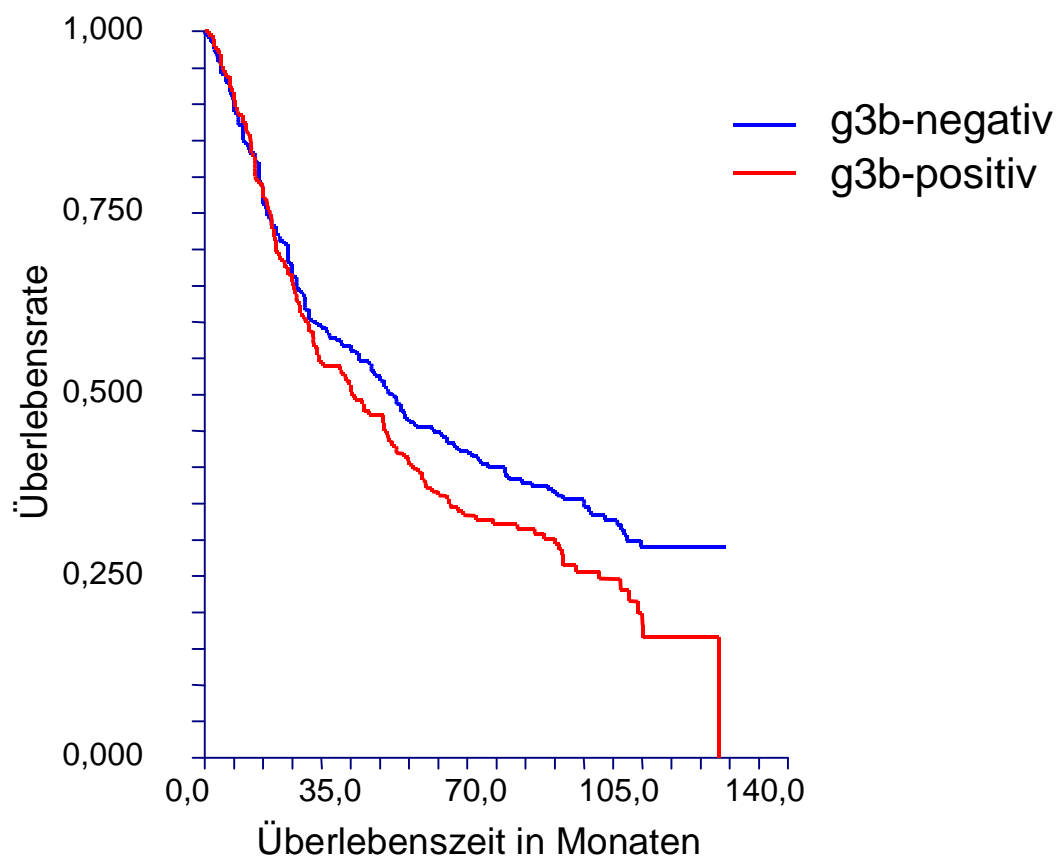
| paraoesophageal links | Fallzahl (n) | mediane Überlebenszeit (in Monaten) |
|-----------------------------|--------------|-------------------------------------|
| befallen | 6 | 21,0 |
| nicht befallen | 91 | 52,9 |
| Gesamt | 97 | |
| Log-Rank-Test: $p = 0,0336$ | | |

Diagramm 30: Überlebensraten nach der Eigenschaft der Tumorzellen Galektin-1 zu binden (g1b)



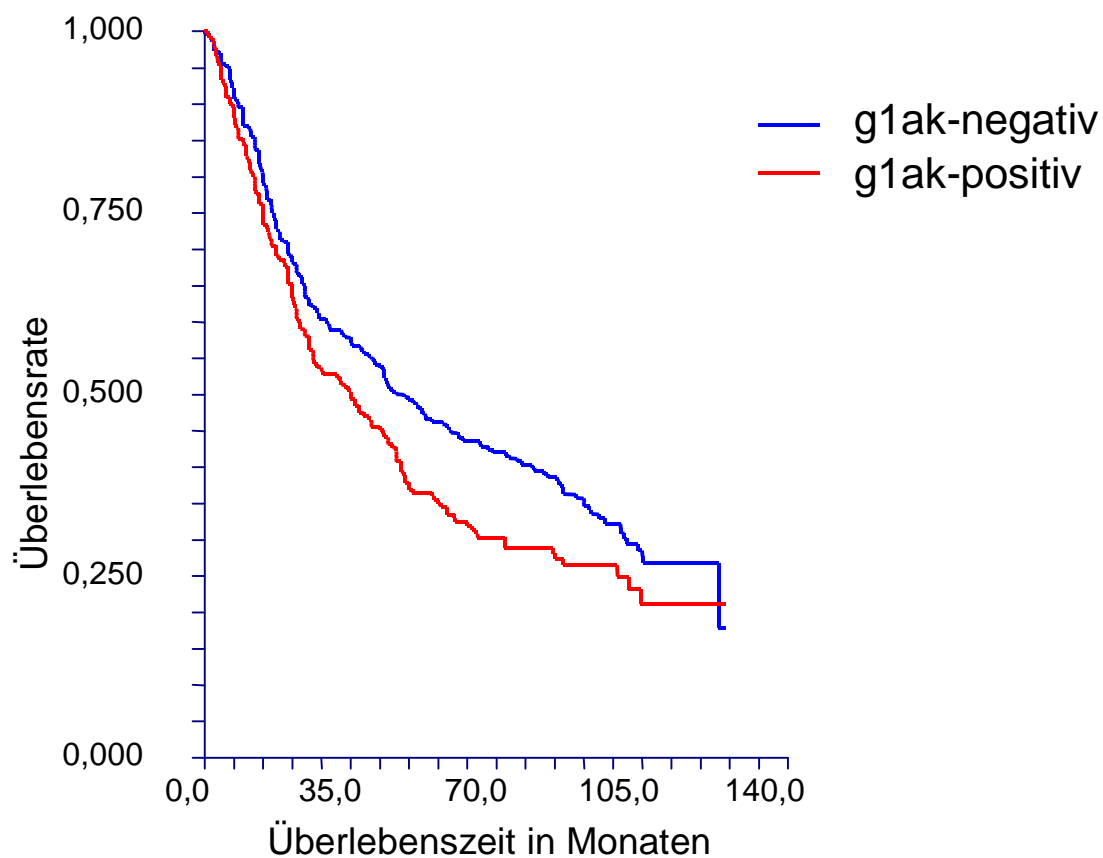
| Galektin-1-Bindung | Fallzahl (n) | mediane Überlebenszeit (in Monaten) |
|-----------------------------|-----------------|--|
| g1b-negativ | 160 | 46,0 |
| g1b-positiv | 320 | 40,0 |
| Gesamt | 480 | |
| Log-Rank-Test: $p = 0,3876$ | | |

Diagramm 31: Überlebensraten nach der Eigenschaft der Tumorzellen Galektin-3 zu binden (g3b)



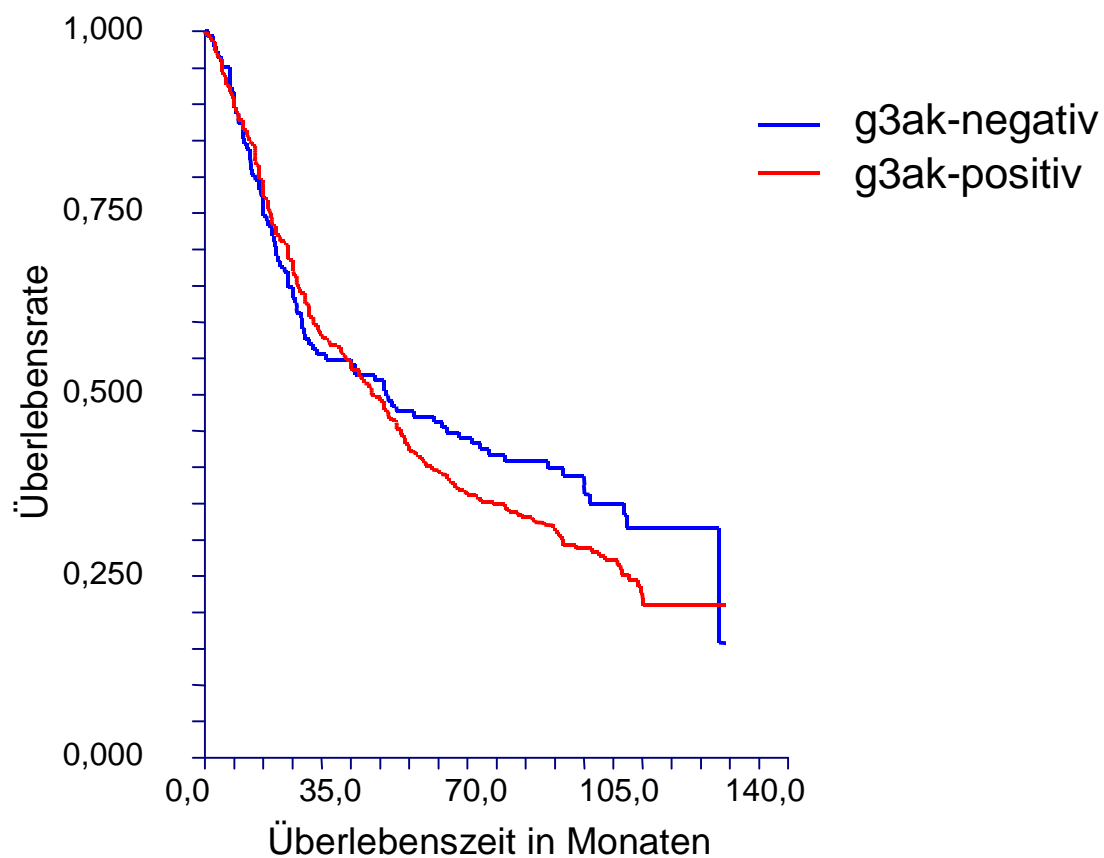
| Galektin-3-Bindung | Fallzahl (n) | mediane Überlebenszeit (in Monaten) |
|-----------------------------|-----------------|--|
| g3b-negativ | 289 | 45,0 |
| g3b-positiv | 191 | 35,3 |
| Gesamt | 480 | |
| Log-Rank-Test: $p = 0,0483$ | | |

Diagramm 32: Überlebensraten nach der Eigenschaft der Tumorzellen Galektin-1 zu exprimieren (g1ak)



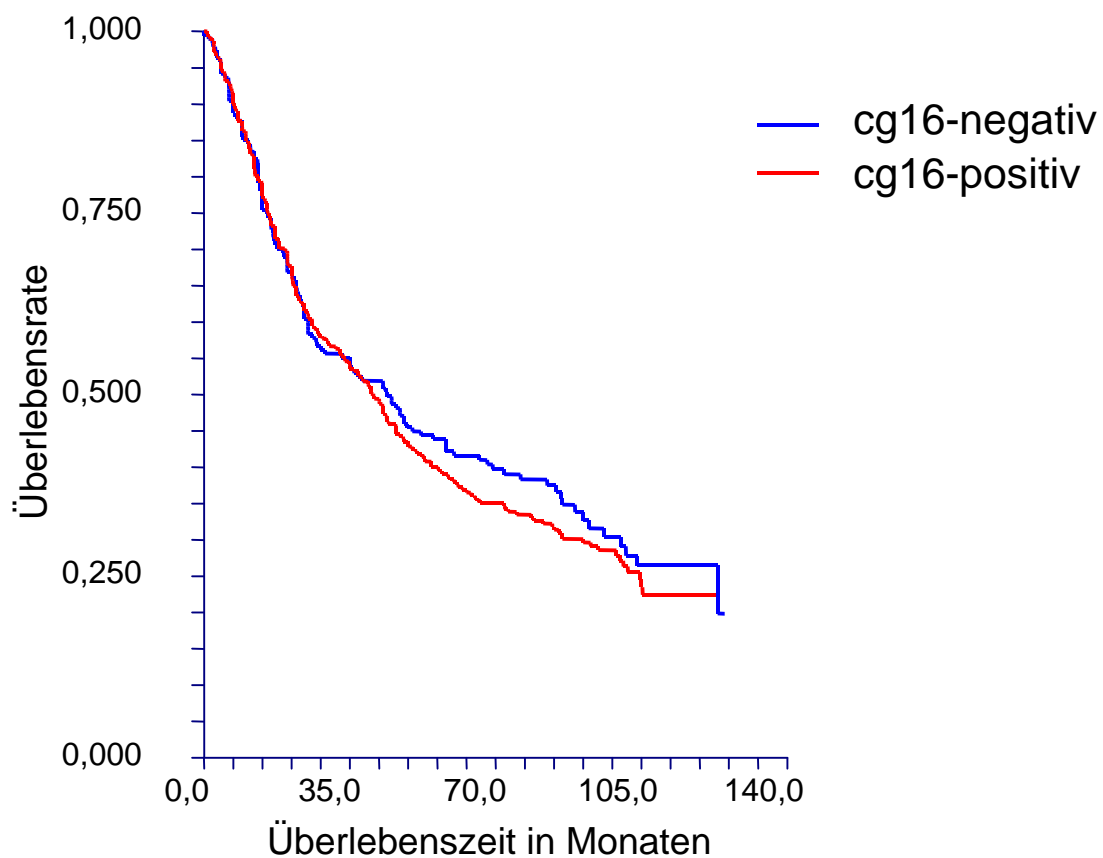
| Galektin-1-Expression | Fallzahl (n) | mediane Überlebenszeit (in Monaten) |
|-----------------------------|-----------------|--|
| g1ak-negativ | 270 | 47,9 |
| g1ak-positiv | 210 | 34,9 |
| Gesamt | 480 | |
| Log-Rank-Test: $p = 0,0309$ | | |

Diagramm 33: Überlebensraten nach der Eigenschaft der Tumorzellen Galektin-3 zu exprimieren (g3ak)



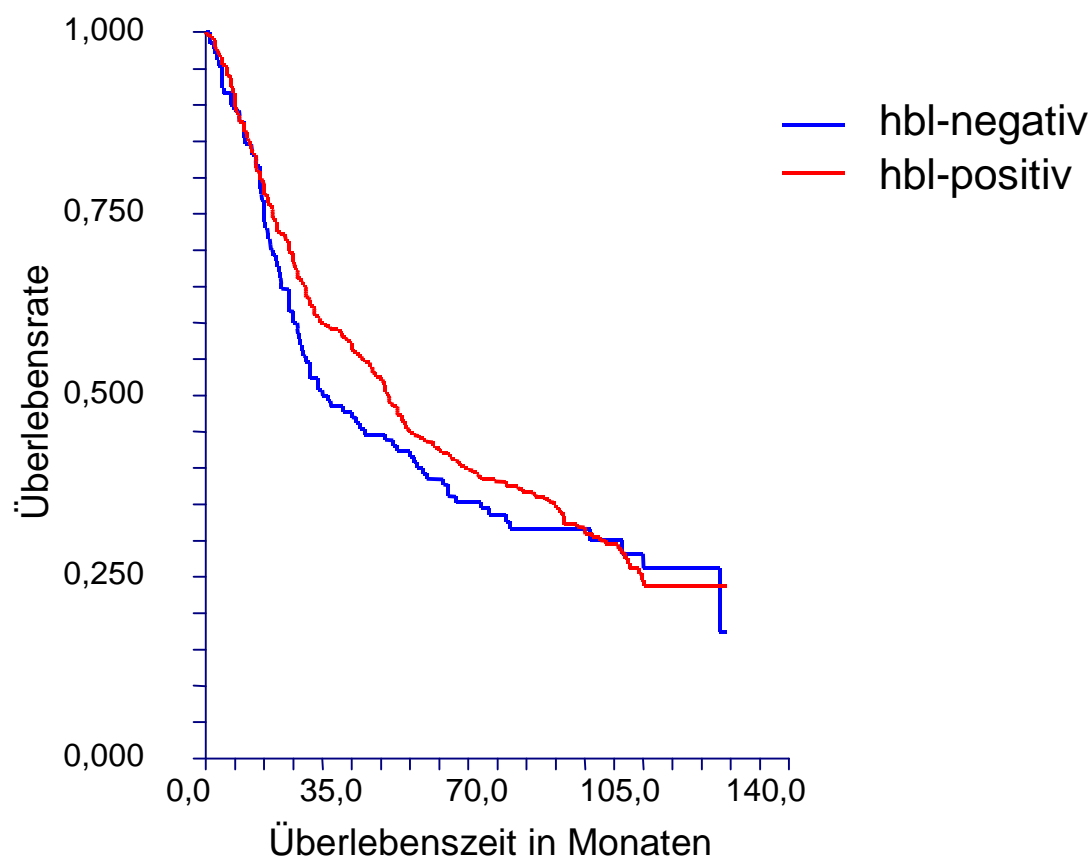
| Galektin-3-Expression | Fallzahl (n) | mediane Überlebenszeit (in Monaten) |
|-----------------------------|-----------------|--|
| g3ak-negativ | 143 | 43,4 |
| g3ak-positiv | 337 | 40,8 |
| Gesamt | 480 | |
| Log-Rank-Test: $p = 0,2116$ | | |

Diagramm 34: Überlebensraten nach der Eigenschaft der Tumorzellen CG-16 zu binden (cg16)



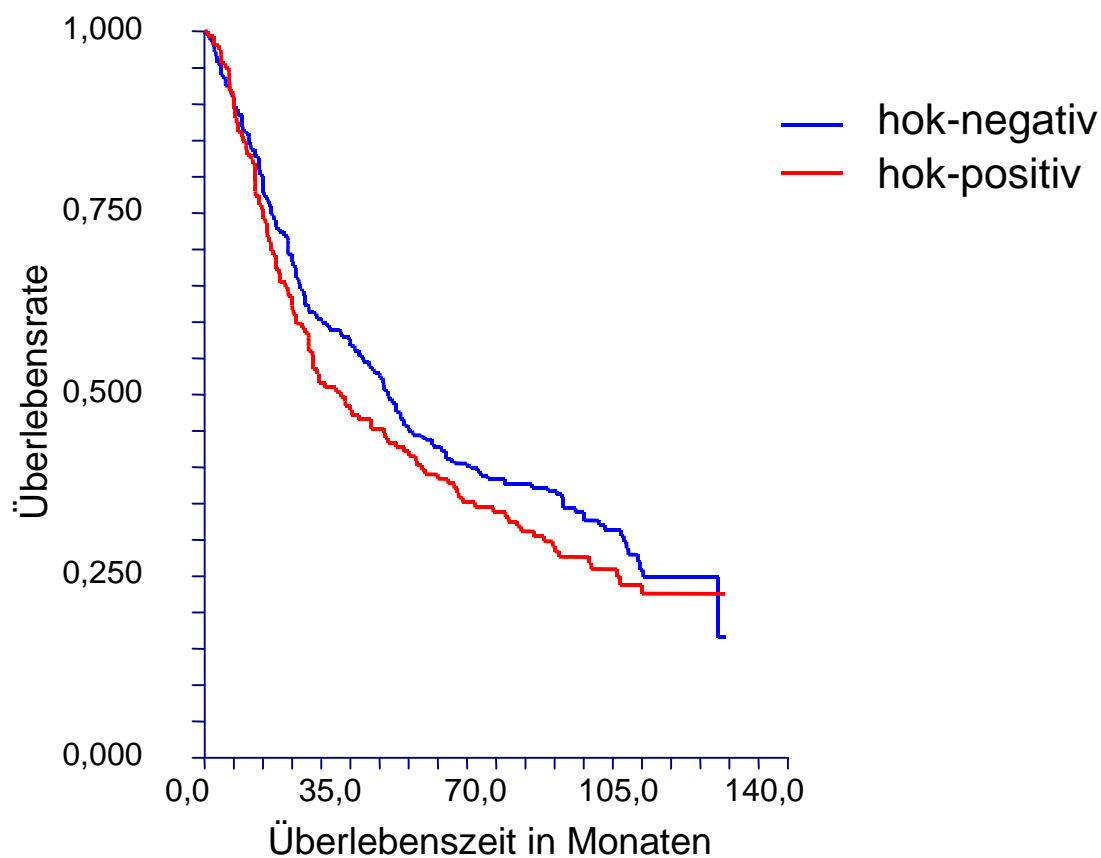
| CG-16-Bindung | Fallzahl (n) | mediane Überlebenszeit (in Monaten) |
|-----------------------------|-----------------|--|
| cg16-negativ | 188 | 44,0 |
| cg16-positiv | 292 | 40,6 |
| Gesamt | 480 | |
| Log-Rank-Test: $p = 0,4557$ | | |

Diagramm 35: Überlebensraten nach der Eigenschaft der Tumorzellen heparinbindendes Lektin zu exprimieren (hbl)



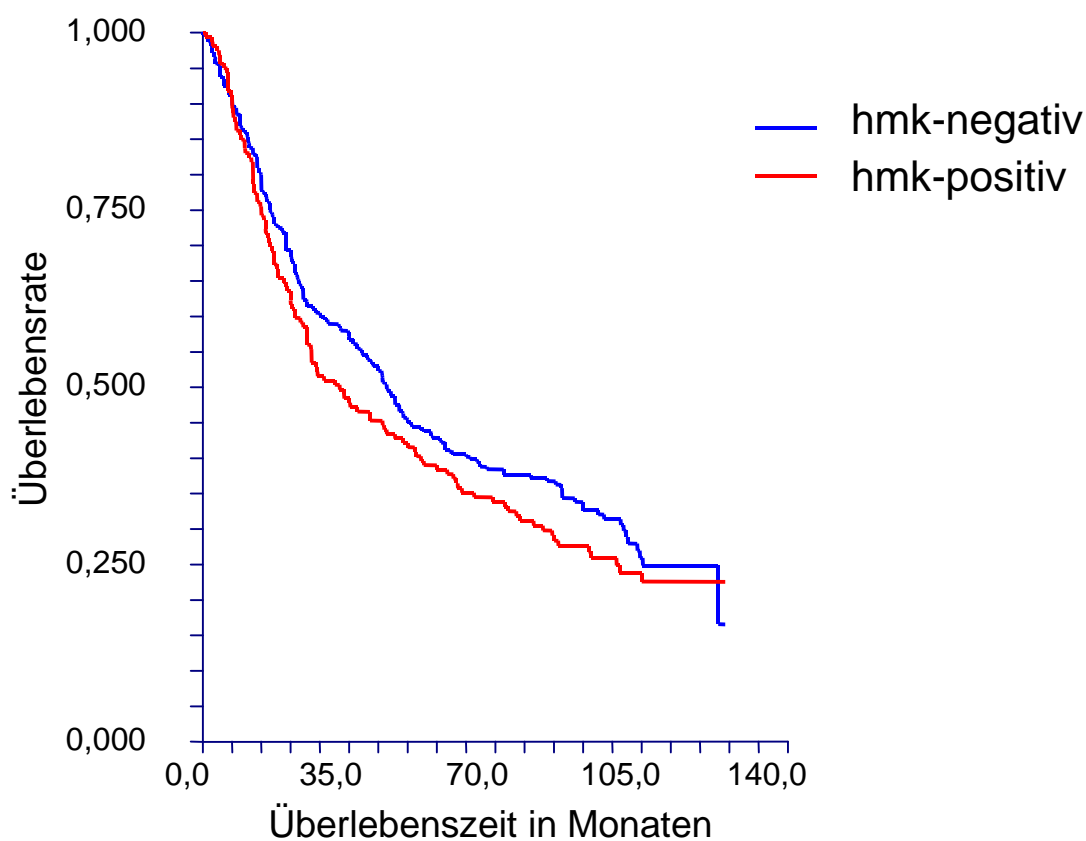
| heparinbindendes Lektin-Expression | Fallzahl (n) | mediane Überlebenszeit (in Monaten) |
|------------------------------------|--------------|-------------------------------------|
| hbl-negativ | 130 | 29,3 |
| hbl-positiv | 350 | 43,6 |
| Gesamt | 480 | |
| Log-Rank-Test: $p = 0,4516$ | | |

Diagramm 36: Überlebensraten nach der Eigenschaft der Tumorzellen Hyaluronsäure ohne Zugabe von Kalzium zu binden (hok)



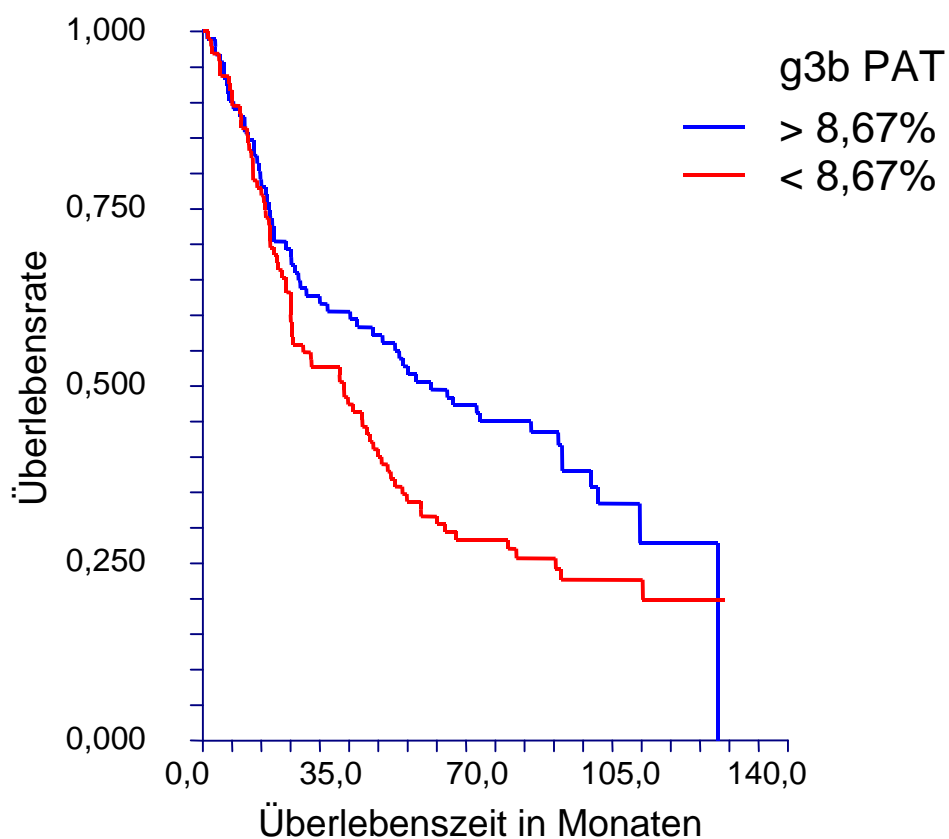
| Bindung von Hyaluronsäure ohne Kalzium | Fallzahl (n) | mediane Überlebenszeit (in Monaten) |
|--|--------------|-------------------------------------|
| hok-negativ | 321 | 44,0 |
| hok-positiv | 159 | 32,8 |
| Gesamt | 480 | |
| Log-Rank-Test: $p = 0,2108$ | | |

Diagramm 37: Überlebensraten nach der Eigenschaft der Tumorzellen Hyaluronsäure unter Zugabe von Kalzium zu binden (hmk)



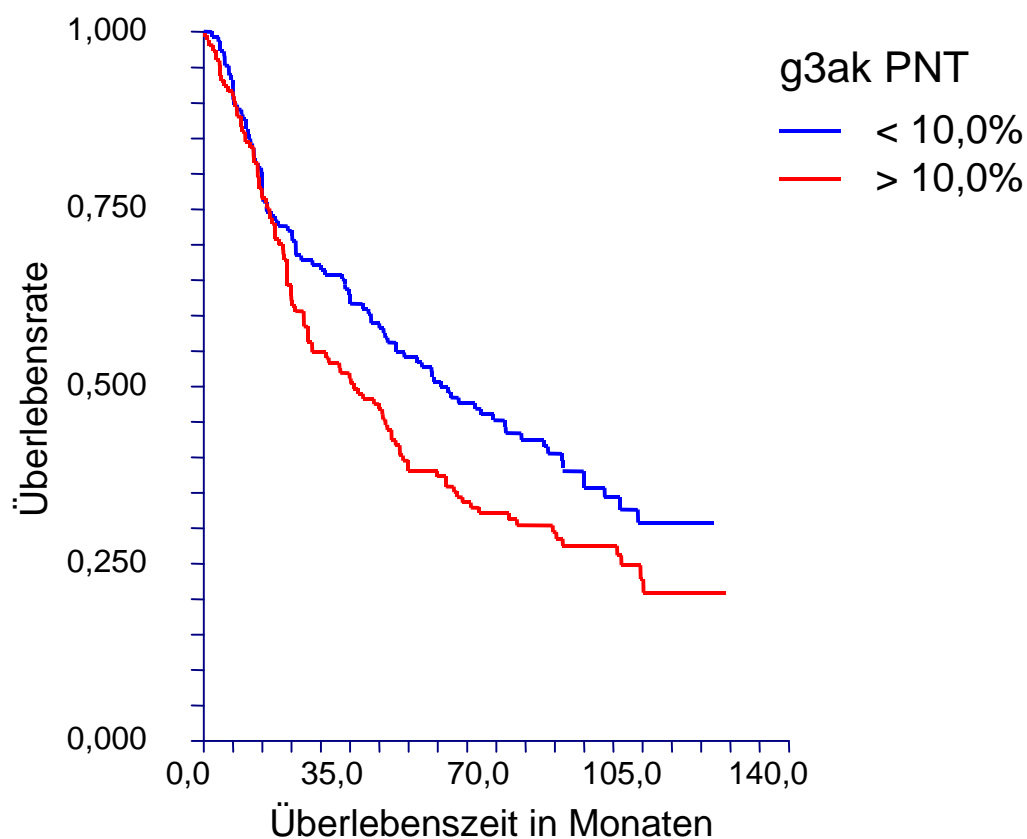
| Bindung von Hyaluronsäure mit Kalzium | Fallzahl (n) | mediane Überlebenszeit (in Monaten) |
|---------------------------------------|-----------------|--|
| hmk-negativ | 387 | 40,0 |
| hmk-positiv | 93 | 51,1 |
| Gesamt | 479 | |
| Log-Rank-Test: $p = 0,2054$ | | |

Diagramm 38: Überlebensraten nach dem relativen Flächenanteil von 8,67% der Tumorzellen (PAT) mit der Eigenschaft Galektin-3 in allen Intensitätsstufen zu binden (g3b; NSCLC+SCLC)



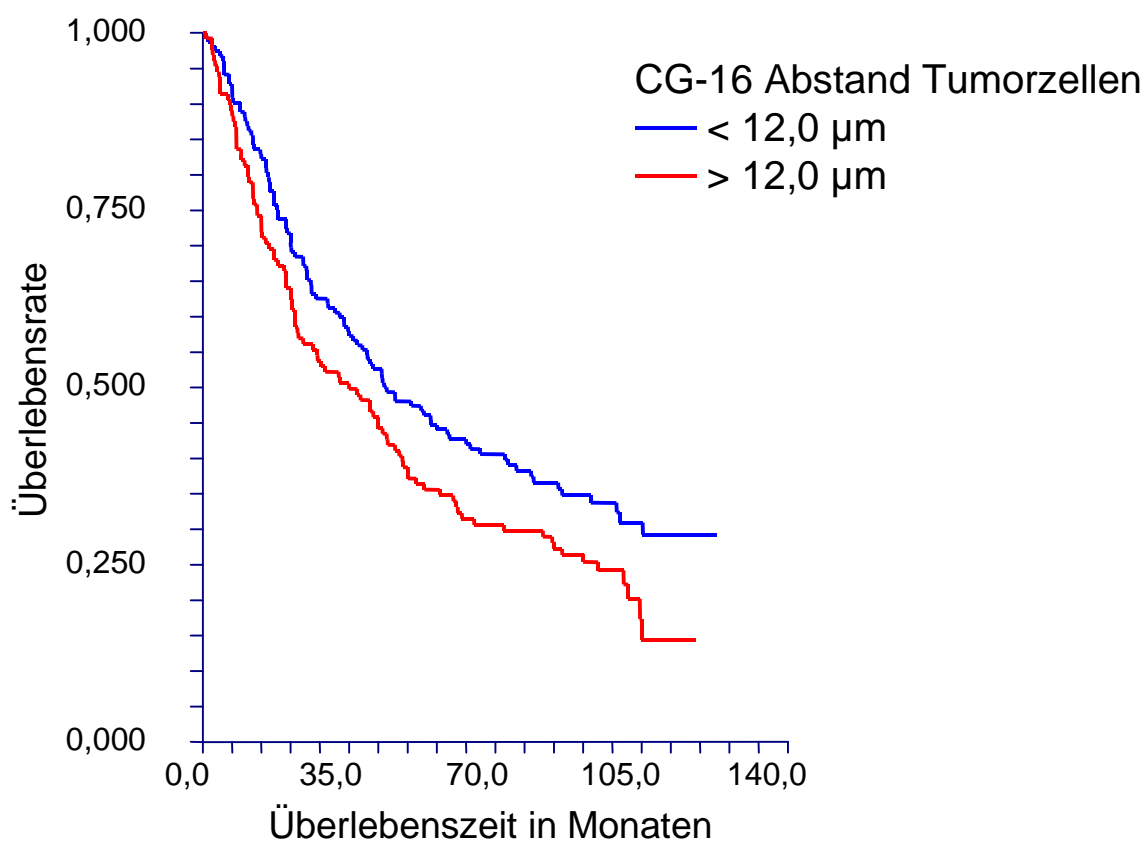
| PAT Galektin-3 bindend NSCLC+SCLC ($\bar{x} = 8,67\%$) | Fallzahl (n) | mediane Überlebenszeit (in Monaten) |
|---|------------------------|---|
| < 8,67% | 96 | 33,7 |
| > 8,67% | 92 | 54,5 |
| Gesamt | 188 | |
| Log-Rank-Test: p = 0,0457 | | |

Diagramm 39: Überlebensraten nach dem prozentualen Anteil von 10,0% der Tumorzellen mit negativer Nachweisreaktion (PNT) innerhalb der Gruppe der Galektin-3 exprimierenden (g3ak) nichtkleinzelligen Bronchialkarzinome (NSCLC)



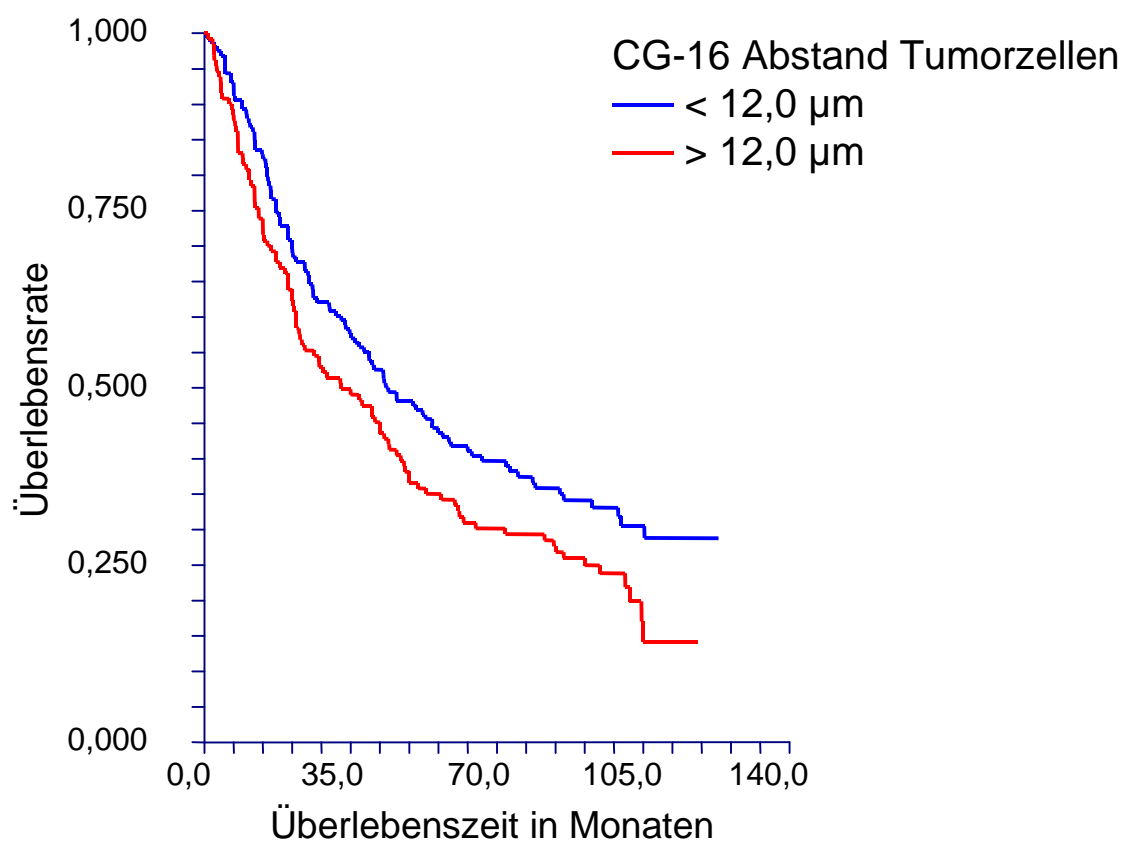
| PNT Galektin-3 exprimierend NSCLC ($\bar{x} = 10,0\%$) | Fallzahl (n) | mediane Überlebenszeit (in Monaten) |
|--|-------------------------|--|
| < 10,0% | 146 | 56,7 |
| > 10,0% | 140 | 37,0 |
| Gesamt | 286 | |
| Log-Rank-Test: $p = 0,0491$ | | |

Diagramm 40: Überlebensraten nach dem mittleren Abstand von 12,0 µm der Tumorzellen (DATZ) innerhalb der Gruppe der CG-16 bindenden (cg16) nichtkleinzelligen Bronchialkarzinome (NSCLC)



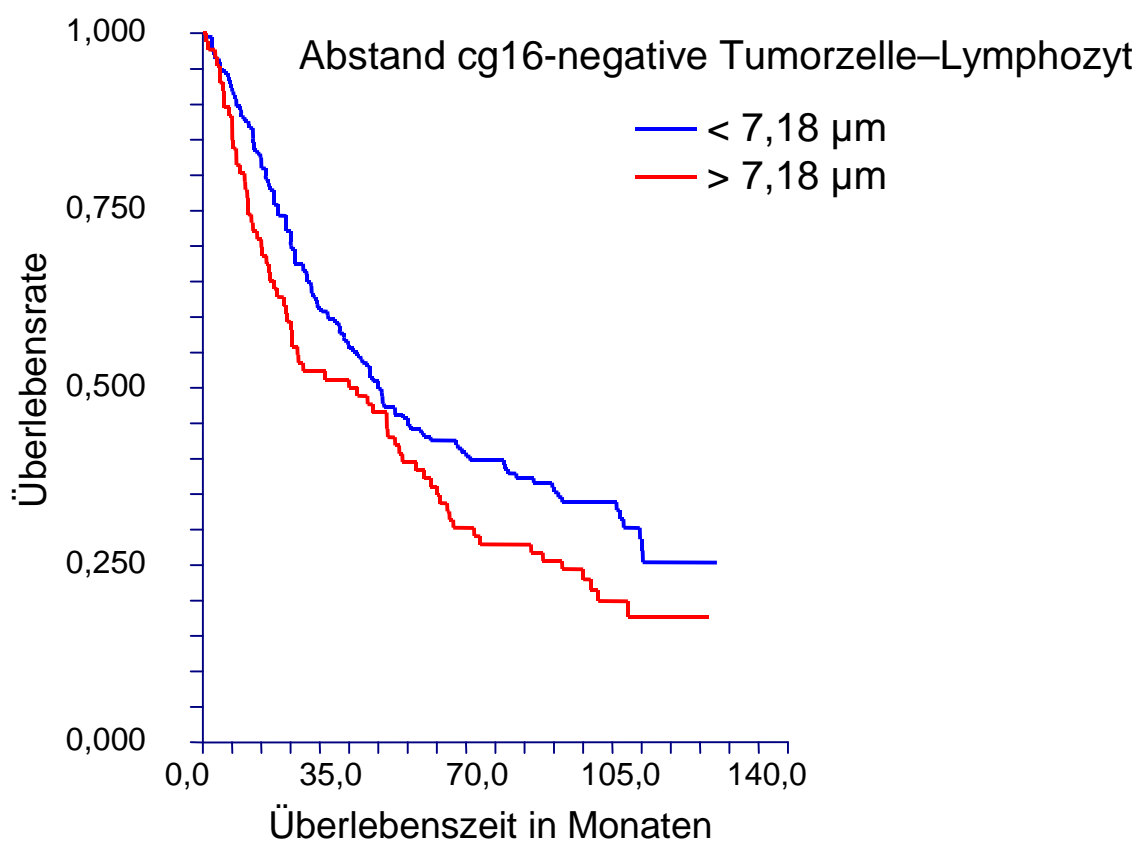
| DATZ CG-16 bindend NSCLC ($\bar{x} = 12,0 \mu\text{m}$) | Fallzahl (n) | mediane Überlebenszeit (in Monaten) |
|--|-----------------|--|
| < 12,0 µm | 153 | 44,0 |
| > 12,0 µm | 128 | 35,0 |
| Gesamt | 281 | |
| Log-Rank-Test: p = 0,0364 | | |

Diagramm 41: Überlebensraten nach dem mittleren Abstand von 12,0 µm der Tumorzellen (DATZ) innerhalb der Gruppe der CG-16 bindenden (cg16) nichtkleinzelligen und kleinzelligen Bronchialkarzinome (NSCLC+SCLC)



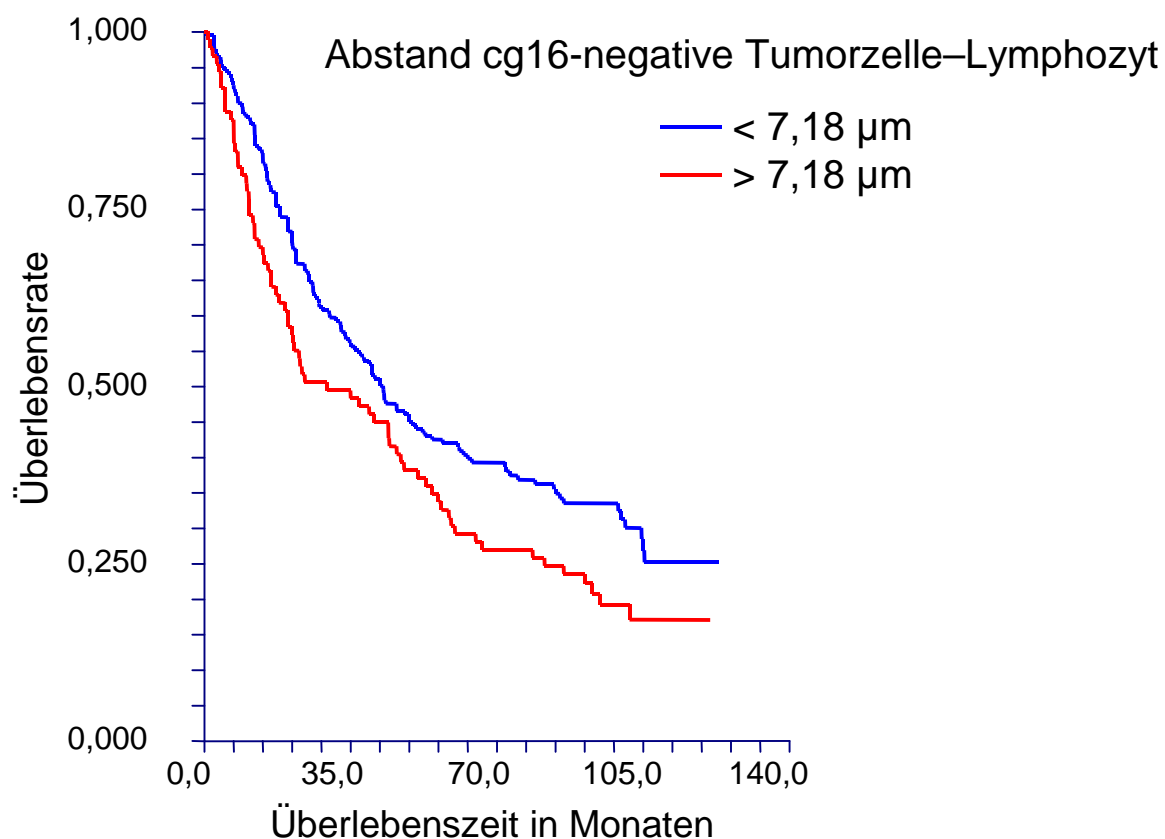
| DATZ CG-16 bindend NSCLC + SCLC (\bar{x} = 12,0 µm) | Fallzahl (n) | mediane Überlebenszeit (in Monaten) |
|---|------------------------|---|
| < 12,0 µm | 159 | 44,0 |
| > 12,0 µm | 130 | 32,7 |
| Gesamt | 289 | |
| Log-Rank-Test: p = 0,0337 | | |

Diagramm 42: Überlebensraten nach dem mittleren Abstand von 7,18 μm der Tumorzellen zu Lymphozyten (DNTL) der Fraktion mit negativer Nachweisreaktion innerhalb der Gruppe der CG-16 bindenden (cg16) nichtkleinzelligen Bronchialkarzinome (NSCLC)



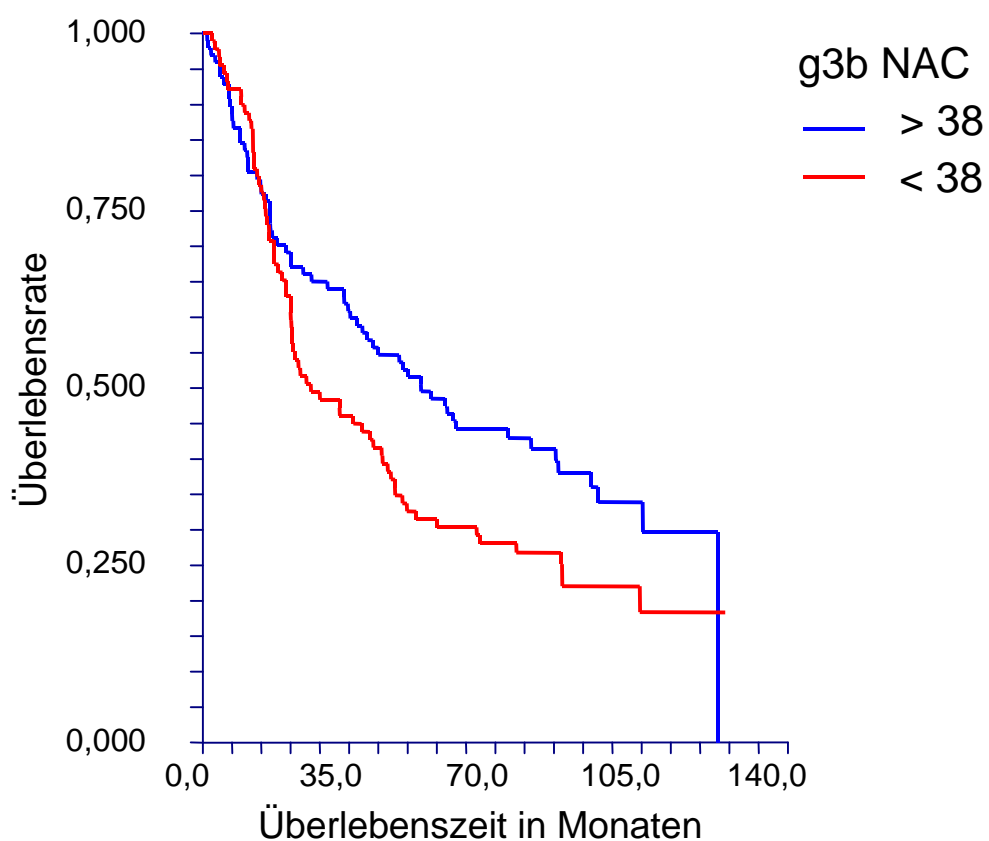
| DNTL CG-16 bindend NSCLC ($\bar{x} = 7,18 \mu\text{m}$) | Fallzahl (n) | mediane Überlebenszeit (in Monaten) |
|--|-----------------|--|
| < 7,18 μm | 216 | 42,0 |
| > 7,18 μm | 67 | 37,0 |
| Gesamt | 283 | |
| Log-Rank-Test: p = 0,0726 | | |

Diagramm 43: Überlebensraten nach dem mittleren Abstand von 7,18 μm der Tumorzellen zu Lymphozyten (DNTL) der Fraktion mit negativer Nachweisreaktion innerhalb der Gruppe der CG-16 bindenden (cg16) nichtkleinzelligen und kleinzelligen Bronchialkarzinome (NSCLC+SCLC)



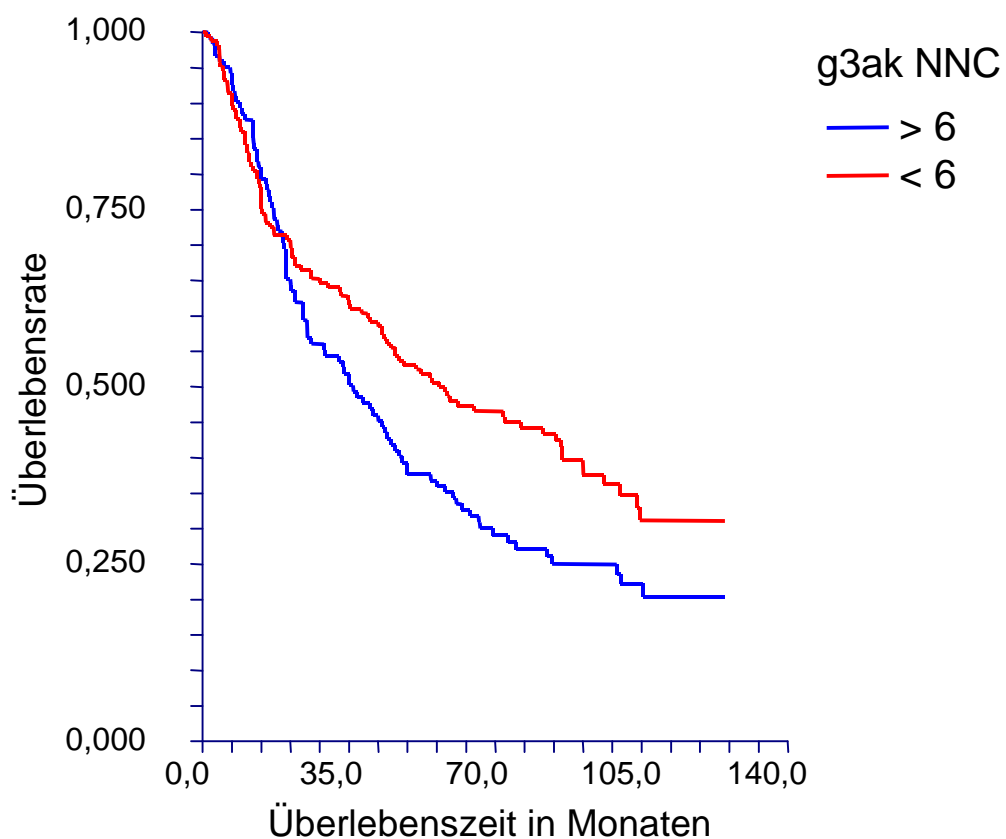
| DNTL CG-16 bindend NSCLC + SCLC (\bar{x} = 7,18 μm) | Fallzahl (n) | mediane Überlebenszeit (in Monaten) |
|--|-----------------|--|
| < 7,18 μm | 222 | 42,0 |
| > 7,18 μm | 69 | 35,0 |
| Gesamt | 291 | |
| Log-Rank-Test: p = 0,0530 | | |

Diagramm 44: Überlebensraten nach der mittleren Anzahl von 38 Tumorzellen pro Cluster (NAC) mit der Eigenschaft Galektin-3 in allen Intensitätsstufen zu binden (g3b; NSCLC+SCLC)



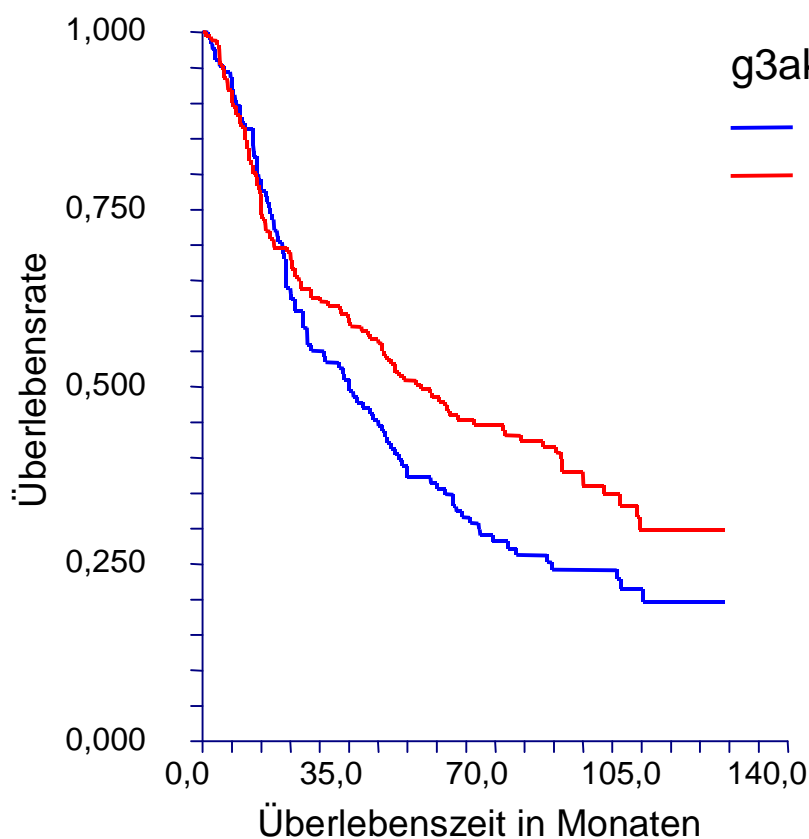
| NAC Galektin-3 bindend NSCLC+SCLC (\bar{x} = 38 Tumorzellen) | Fallzahl (n) | mediane Überlebenszeit (in Monaten) |
|--|-------------------------|--|
| < 38 | 90 | 25,9 |
| > 38 | 98 | 52,2 |
| Gesamt | 188 | |
| Log-Rank-Test: p = 0,0501 | | |

Diagramm 45: Überlebensraten nach der mittleren Anzahl von sechs Tumorzellen pro Cluster bei negativer Nachweisreaktion (NNC) innerhalb der Gruppe der Galektin-3 exprimierenden (g3ak) nichtkleinzelligen Bronchialkarzinome (NSCLC)



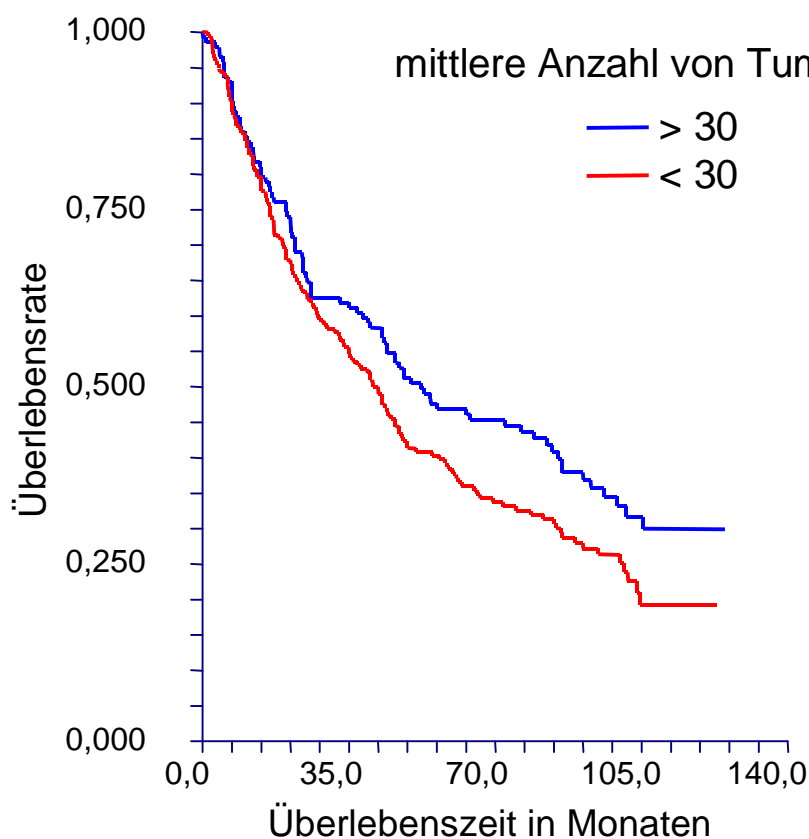
| NNC Galektin-3 exprimierend NSCLC (\bar{x} = 6 Tumorzellen) | Fallzahl (n) | mediane Überlebenszeit (in Monaten) |
|--|-------------------------|--|
| < 6 | 164 | 56,7 |
| > 6 | 122 | 36,0 |
| Gesamt | 286 | |
| Log-Rank-Test: $p = 0,0253$ | | |

Diagramm 46: Überlebensraten nach der mittleren Anzahl von sechs Tumorzellen pro Cluster bei negativer Nachweisreaktion (NNC) innerhalb der Gruppe der Galektin-3 exprimierenden (g3ak) nichtkleinzelligen und kleinzelligen Bronchialkarzinome (NSCLC+SCLC)



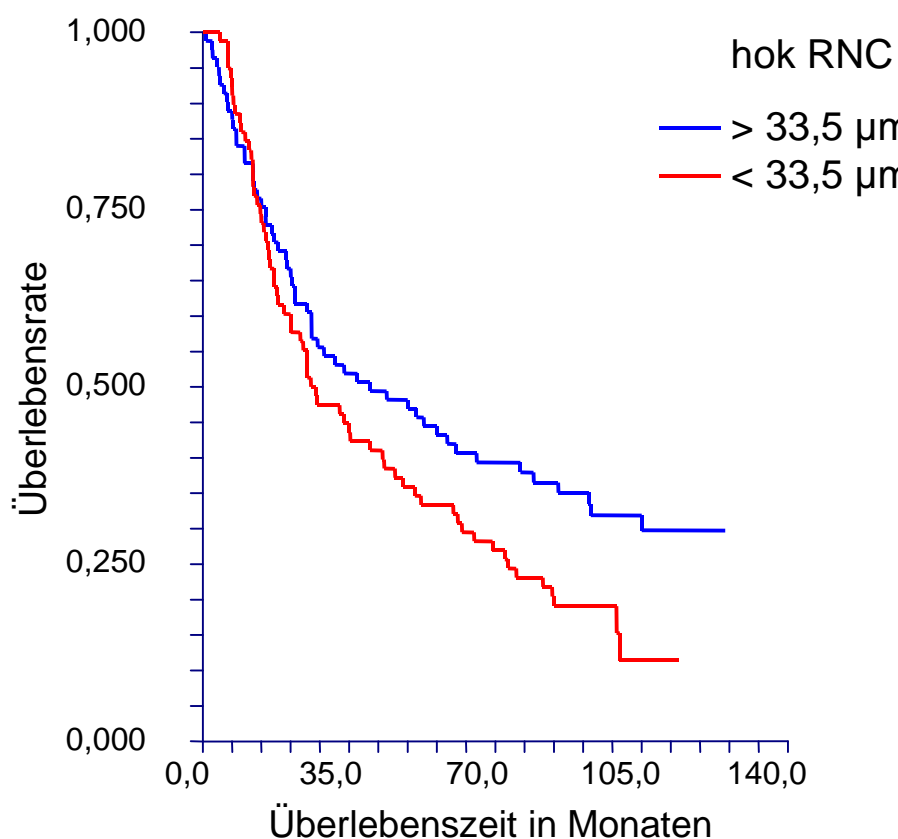
| NNC Galektin-3 exprimierend NSCLC+SCLC (\bar{x} = 6 Tumorzellen) | Fallzahl (n) | mediane Überlebenszeit (in Monaten) |
|--|-------------------------|--|
| < 6 | 171 | 52,2 |
| > 6 | 126 | 35,0 |
| Gesamt | 297 | |
| Log-Rank-Test: p = 0,0356 | | |

Diagramm 47: Überlebensraten nach der mittleren Anzahl von 30 Tumorzellen pro Cluster mäßiger Nachweisreaktion (NMC) innerhalb der Gruppe der heparinbindendes Lektin exprimierenden (hbl) nichtkleinzelligen Bronchialkarzinome (NSCLC)



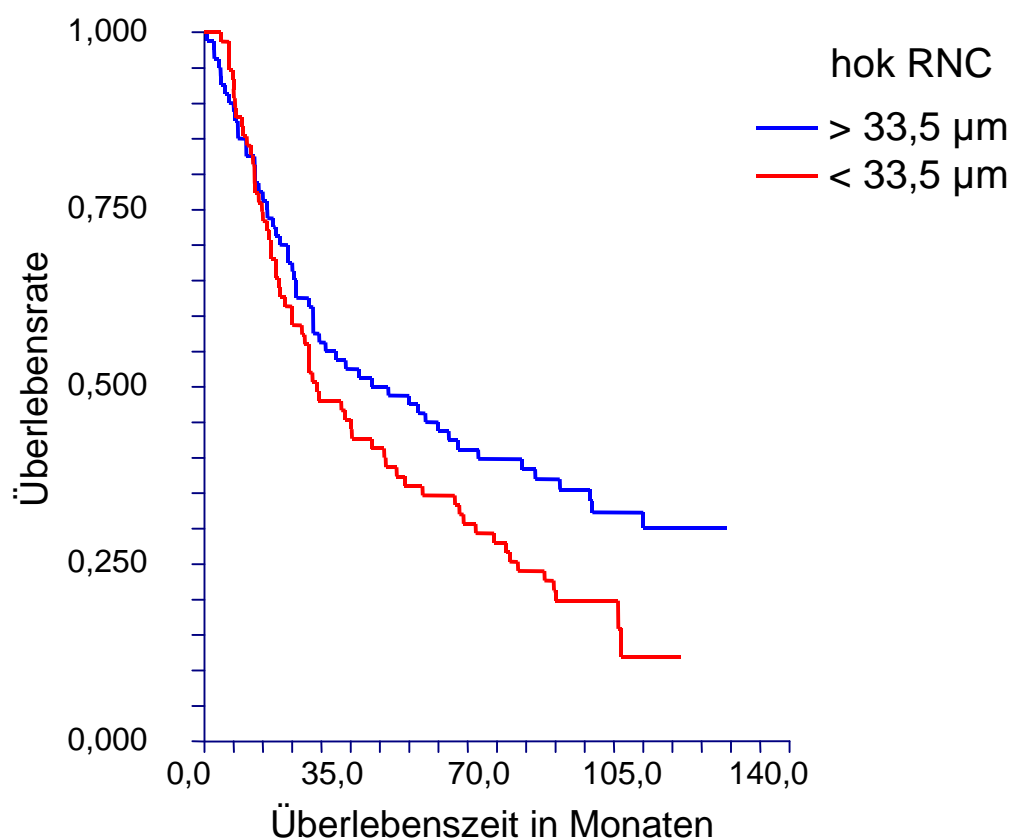
| NMC heparinbindendes Lektin exprimierend NSCLC (\bar{x} = 30 Tumorzellen) | Fallzahl (n) | mediane Überlebenszeit (in Monaten) |
|--|-------------------------|--|
| < 30 | 197 | 42,0 |
| > 30 | 143 | 52,2 |
| Gesamt | 340 | |
| Log-Rank-Test: $p = 0,0571$ | | |

Diagramm 48: Überlebensraten nach dem mittleren Clusterradius von 33,5 µm der Tumorzellen ohne Nachweisreaktion (RNC) innerhalb der Gruppe der Hyaluronsäure ohne Kalzium bindenden (hok) nichtkleinzelligen und kleinzelligen Bronchialkarzinome (NSCLC+SCLC)



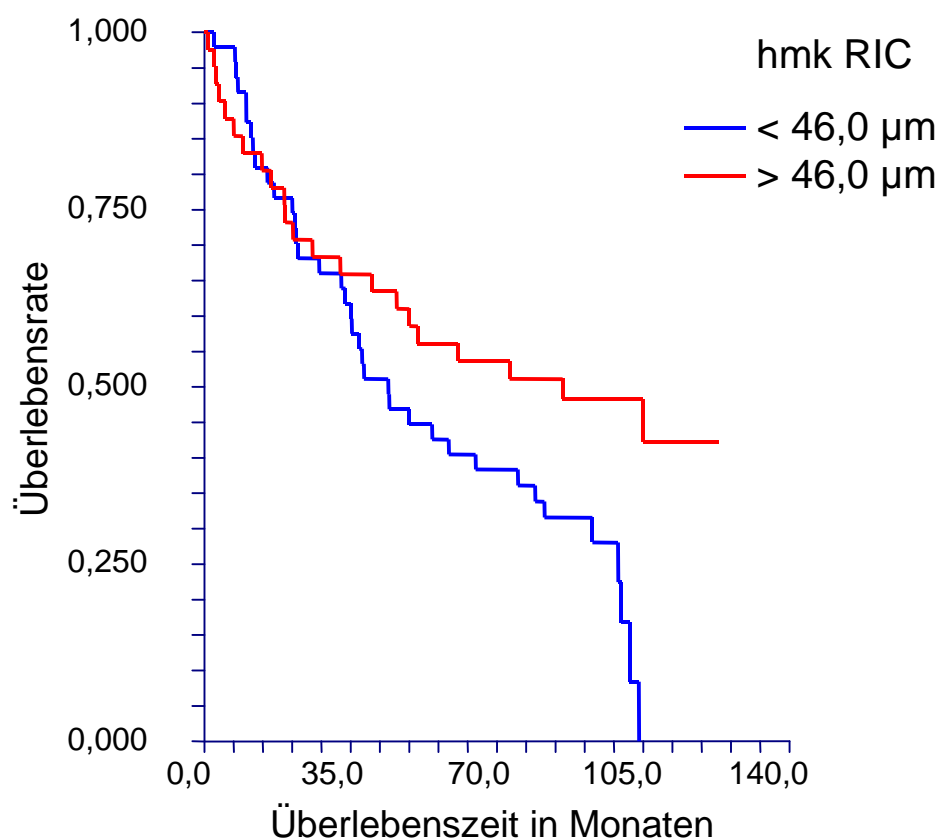
| RNC Hyaluronsäure ohne Kalzium bindend NSCLC+SCLC (\bar{x} = 33,5 µm) | Fallzahl (n) | mediane Überlebenszeit (in Monaten) |
|---|-----------------|--|
| < 33,5 µm | 78 | 25,9 |
| > 33,5 µm | 81 | 40,0 |
| Gesamt | 159 | |
| Log-Rank-Test: p = 0,0519 | | |

Diagramm 49: Überlebensraten nach dem mittleren Clusterradius von 33,5 µm der Tumorzellen ohne Nachweisreaktion (RNC) innerhalb der Gruppe der Hyaluronsäure ohne Kalzium bindenden (hok) nichtkleinzelligen Bronchialkarzinome (NSCLC)



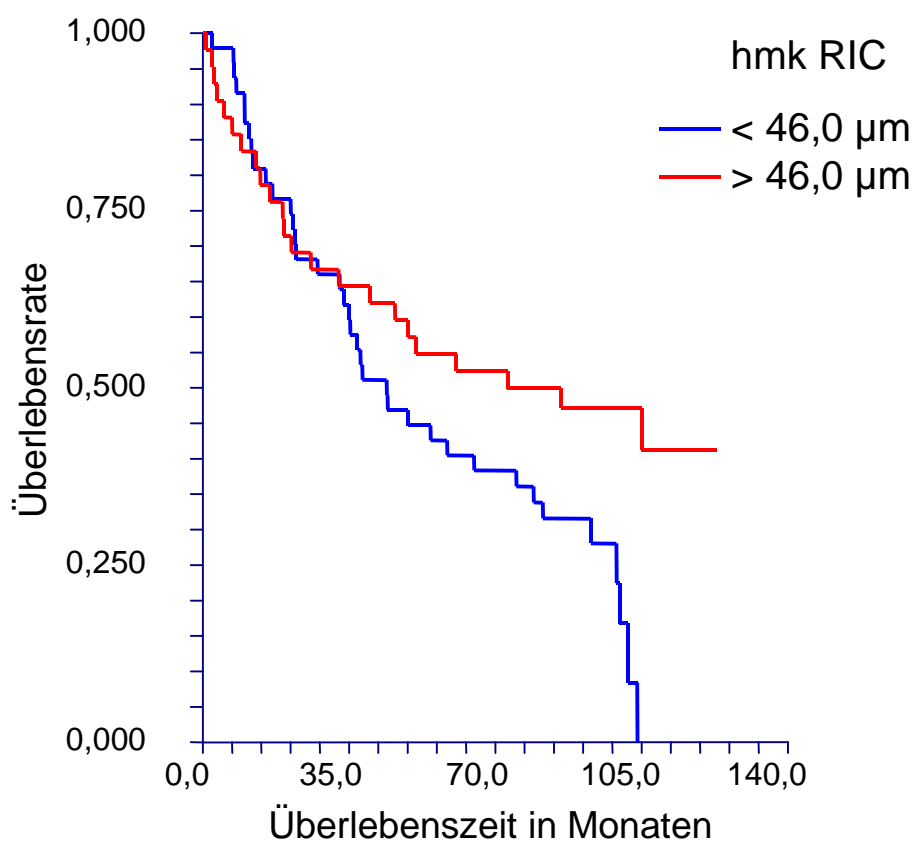
| RNC Hyaluronsäure ohne Kalzium bindend NSCLC ($\bar{x} = 33,5 \mu\text{m}$) | Fallzahl (n) | mediane Überlebenszeit (in Monaten) |
|---|-----------------|--|
| < 33,5 µm | 75 | 27,0 |
| > 33,5 µm | 80 | 40,0 |
| Gesamt | 155 | |
| Log-Rank-Test: p = 0,0576 | | |

Diagramm 50: Überlebensraten nach dem mittleren Clusterradius von 46,0 µm der Tumorzellen mit intensiver Nachweisreaktion (RIC) innerhalb der Gruppe der Hyaluronsäure mit Kalzium bindenden (hmk) nichtkleinzelligen Bronchialkarzinome (NSCLC)



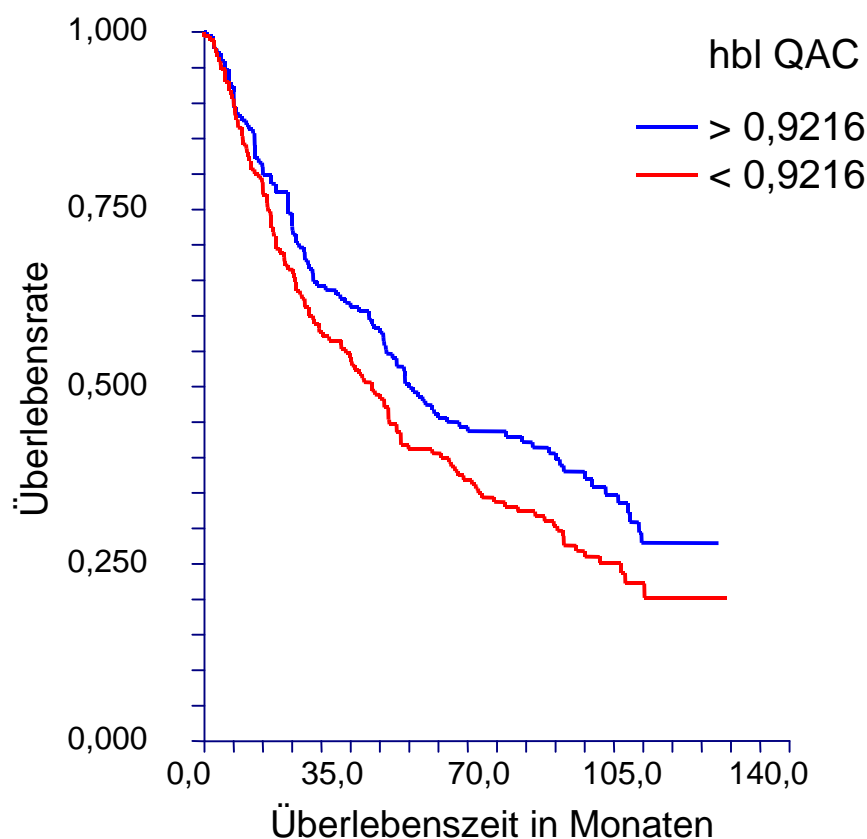
| RIC Hyaluronsäure mit Kalzium bindend NSCLC ($\bar{x} = 46,0 \mu\text{m}$) | Fallzahl (n) | mediane Überlebenszeit (in Monaten) |
|---|-----------------|--|
| < 46,0 µm | 48 | 44,0 |
| > 46,0 µm | 41 | 85,7 |
| Gesamt | 89 | |
| Log-Rank-Test: p = 0,0244 | | |

Diagramm 51: Überlebensraten nach dem mittleren Clusterradius von 46,0 µm der Tumorzellen intensiver Nachweisreaktion (RIC) innerhalb der Gruppe der Hyaluronsäure mit Kalzium bindenden (hmk) nichtkleinzelligen und kleinzelligen Bronchialkarzinome (NSCLC+SCLC)



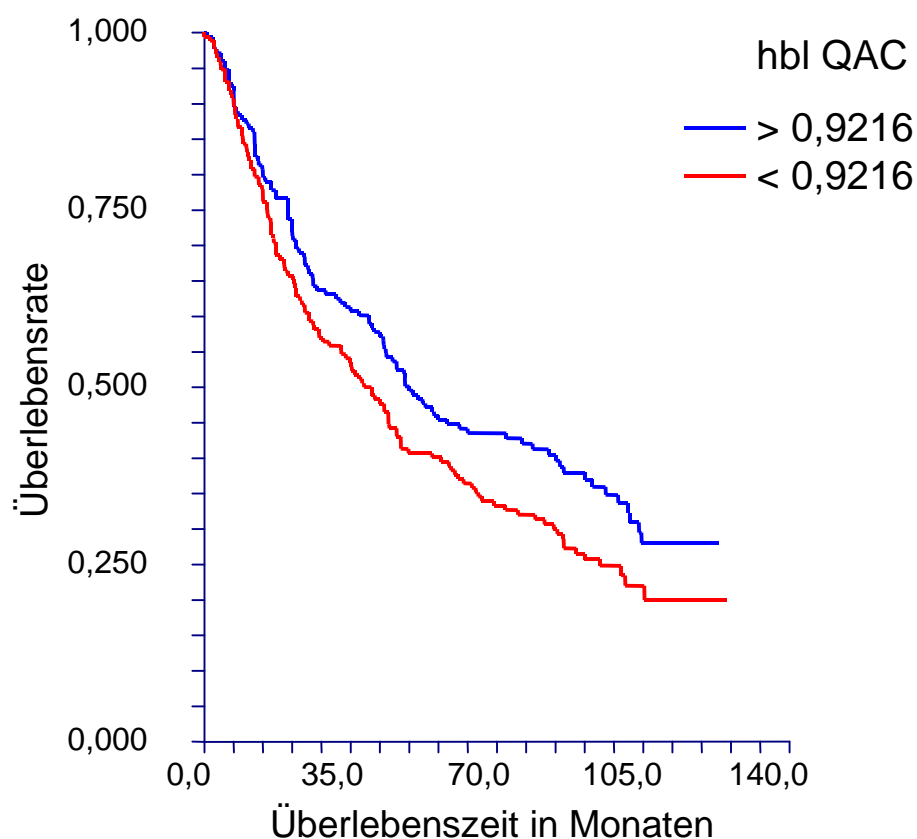
| RIC Hyaluronsäure mit Kalzium bindend NSCLC+SCLC (\bar{x} = 46,0 µm) | Fallzahl (n) | mediane Überlebenszeit (in Monaten) |
|--|-----------------|--|
| < 46,0 µm | 48 | 44,0 |
| > 46,0 µm | 42 | 73,0 |
| Gesamt | 90 | |
| Log-Rank-Test: p = 0,0339 | | |

Diagramm 52: Überlebensraten nach dem Quotienten von 0,9216 aus der durchschnittlichen Anzahl von Tumorzellen pro Cluster mit der Eigenschaft heparinbindendes Lektin (hbl) in allen Intensitätsstufen zu exprimieren und dem mittleren Radius dieser Cluster (QAC) der nichtkleinzeligen Bronchialkarzinome (NSCLC)



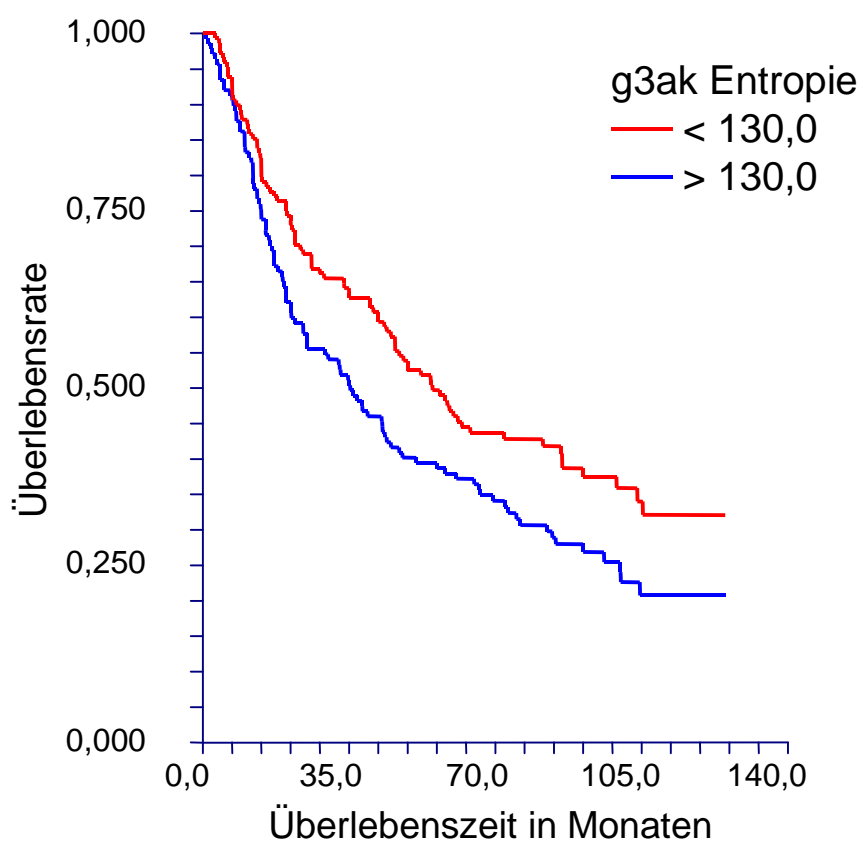
| QAC heparinbindendes Lektin exprimierend NSCLC ($\bar{x} = 0,9216$) | Fallzahl (n) | mediane Überlebenszeit (in Monaten) |
|--|-----------------|--|
| < 0,9216 | 171 | 40,0 |
| > 0,9216 | 169 | 49,0 |
| Gesamt | 340 | |
| Log-Rank-Test: $p = 0,0567$ | | |

Diagramm 53: Überlebensraten nach dem Quotienten von 0,9216 der durchschnittlichen Anzahl von Tumorzellen mit der Eigenschaft heparinbindendes Lektin (hbl) in allen Intensitätsstufen zu exprimieren und dem mittleren Radius dieser Cluster (QAC) der nichtkleinzelligen und kleinzelligen Bronchialkarzinome (NSCLC+SCLC)



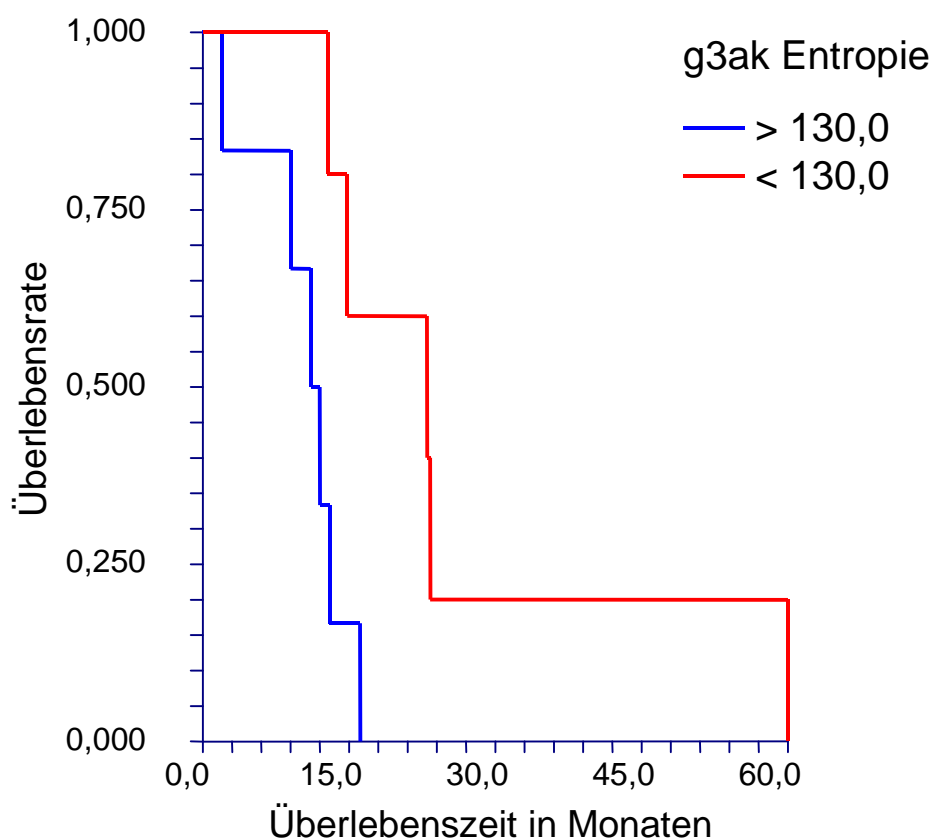
| QAC heparinbindendes Lektin exprimierend NSCLC+SCLC ($\bar{x} = 0,9216$) | Fallzahl (n) | mediane Überlebenszeit (in Monaten) |
|--|-----------------|--|
| < 0,9216 | 173 | 40,0 |
| > 0,9216 | 172 | 49,0 |
| Gesamt | 345 | |
| Log-Rank-Test: p = 0,0484 | | |

Diagramm 54: Überlebensraten nach dem Entropiewert von 130,0 innerhalb der Gruppe der Galektin-3 exprimierenden (g3ak) nichtkleinzelligen Bronchialkarzinome (NSCLC)



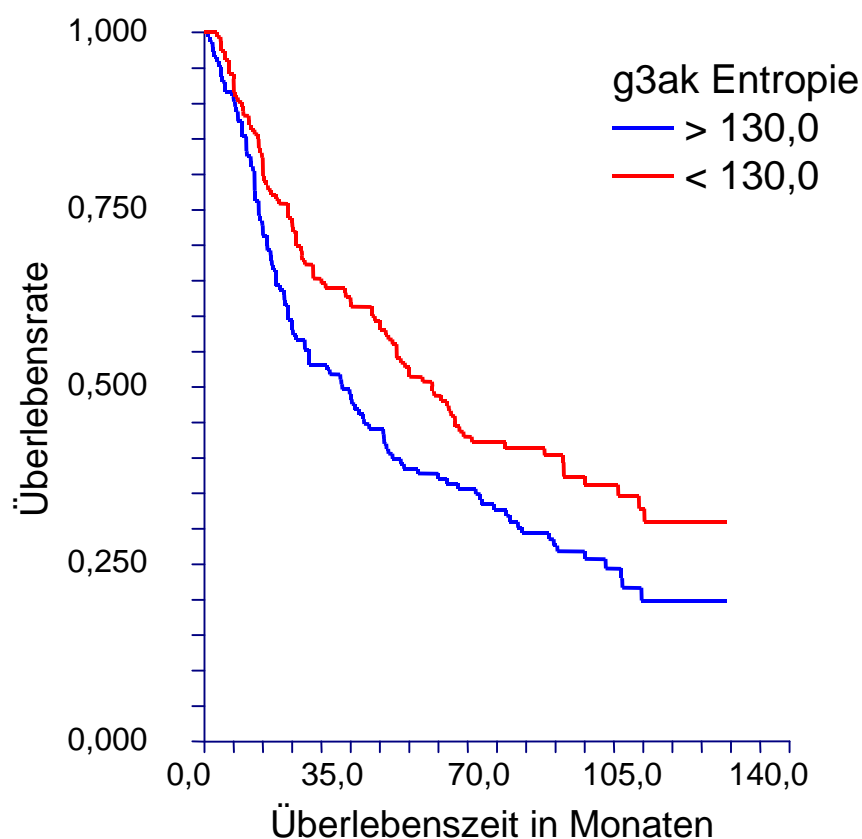
| Entropie Galektin-3 exprimierend | Fallzahl (n) | mediane Überlebenszeit (in Monaten) |
|-------------------------------------|-----------------|--|
| NSCLC ($\bar{x} = 130,0$) | | |
| < 130,0 | 148 | 55,0 |
| > 130,0 | 138 | 35,3 |
| Gesamt | 286 | |
| Log-Rank-Test: p = 0,0205 | | |

Diagramm 55: Überlebensraten nach dem Entropiewert von 130,0 innerhalb der Gruppe der Galektin-3 exprimierenden (g3ak) kleinzelligen Bronchialkarzinome (SCLC)



| Entropie Galektin-3 exprimierend SCLC ($\bar{x} = 130,0$) | Fallzahl (n) | mediane Überlebenszeit (in Monaten) |
|---|-----------------|--|
| < 130,0 | 5 | 23,0 |
| > 130,0 | 6 | 11,1 |
| Gesamt | 11 | |
| Log-Rank-Test: p = 0,0206 | | |

Diagramm 56: Überlebensraten nach dem Entropiewert von 130,0 innerhalb der Gruppe der Galektin-3 exprimierenden (g3ak) kleinzelligen und nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinome (NSCLC+SCLC)



| Entropie Galektin-3 exprimierend NSCLC+SCLC ($\bar{x} = 130,0$) | Fallzahl (n) | mediane Überlebenszeit (in Monaten) |
|--|-----------------|--|
| < 130,0 | 153 | 54,5 |
| > 130,0 | 144 | 33,0 |
| Gesamt | 297 | |
| Log-Rank-Test: p = 0,0141 | | |

9 Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. habil. Dr. rer. nat. Dr. h. c. mult. Klaus Kayser danke ich herzlich für die Überlassung des Themas und für den am Institut zur Verfügung gestellten Arbeitsplatz sowie für die fachliche Betreuung und freundliche Unterstützung.

Herrn Prof. Dr. med. vet. Dr. med. vet. habil. Herbert Kaltner danke ich für die Vertretung dieser Arbeit am Fachbereich Physiologie, Physiologische Chemie und Tierernährung der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München sowie für die fachliche Betreuung und freundliche Unterstützung.

Herrn Univ.-Prof. Dr. rer. nat. habil. Hans-Joachim Gabius danke ich für die Bereitstellung der Arbeitsmaterialien.

Ich danke Herrn Dr. rer. med. Hanns Ackermann sehr herzlich für die wertvolle und immer freundliche Beantwortung meiner Fragen zur Statistik.

Herrn Dr. rer. nat. habil. Karl-Heinz Körtje und der Firma Leica Microsystems Bensheim danke ich für die freundliche Bereitstellung des Mikroskops zur Anfertigung der mikroskopischen Aufnahmen.

Ich danke Frau Dr. rer. nat. Sandra Thullner und Herrn Dr. rer. nat. Roland Beisswanger für das Interesse und Lesen der Arbeit.

Bei Frau Dr. phil. Alexandra von Cube bedanke ich mich für die stets freundliche Beantwortung meiner Fragen zu den benötigten Computerprogrammen.

Mein ganz besonders herzlicher Dank gilt meiner Mutter, Frau Brigitte Baumhäkel. Sie hat mir während der Anfertigung dieser Arbeit in meiner Praxis sehr geholfen und mich immer in jeglicher Hinsicht großzügig unterstützt.